

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Anamnestische Angaben und klinischer Befund
bei 99 Plasmocytomkranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Günter Daum
aus Stuttgart

1967

9071

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
SALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0184

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Anamnestiche Angaben und klinischer Befund
bei 99 Plasmocytomkranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Günter Daum
aus Stuttgart

1967

Dekan: Professor Dr. F. Lembeck

1. Berichterstatter: Dozent Dr. P.G. Scheurlen

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zielsetzung	2
3. Methodik	3
4. Ergebnisse	4
5. Diskussion	5
6. Zusammenfassung	6
7. Literaturverzeichnis	7
8. Anhang	8
9. Glossar	9
10. Index	10
11. Bibliographie	11
12. Literaturverzeichnis	12
13. Anhang	13
14. Glossar	14
15. Index	15
16. Bibliographie	16
17. Literaturverzeichnis	17
18. Anhang	18
19. Glossar	19
20. Index	20
21. Bibliographie	21
22. Literaturverzeichnis	22
23. Anhang	23
24. Glossar	24
25. Index	25
26. Bibliographie	26
27. Literaturverzeichnis	27
28. Anhang	28
29. Glossar	29
30. Index	30
31. Bibliographie	31
32. Literaturverzeichnis	32
33. Anhang	33
34. Glossar	34
35. Index	35
36. Bibliographie	36
37. Literaturverzeichnis	37
38. Anhang	38
39. Glossar	39
40. Index	40
41. Bibliographie	41
42. Literaturverzeichnis	42
43. Anhang	43
44. Glossar	44
45. Index	45
46. Bibliographie	46
47. Literaturverzeichnis	47
48. Anhang	48
49. Glossar	49
50. Index	50
51. Bibliographie	51
52. Literaturverzeichnis	52
53. Anhang	53
54. Glossar	54
55. Index	55
56. Bibliographie	56
57. Literaturverzeichnis	57
58. Anhang	58
59. Glossar	59
60. Index	60
61. Bibliographie	61
62. Literaturverzeichnis	62
63. Anhang	63
64. Glossar	64
65. Index	65
66. Bibliographie	66
67. Literaturverzeichnis	67
68. Anhang	68
69. Glossar	69
70. Index	70
71. Bibliographie	71
72. Literaturverzeichnis	72
73. Anhang	73
74. Glossar	74
75. Index	75
76. Bibliographie	76
77. Literaturverzeichnis	77
78. Anhang	78
79. Glossar	79
80. Index	80
81. Bibliographie	81
82. Literaturverzeichnis	82
83. Anhang	83
84. Glossar	84
85. Index	85
86. Bibliographie	86
87. Literaturverzeichnis	87
88. Anhang	88
89. Glossar	89
90. Index	90
91. Bibliographie	91
92. Literaturverzeichnis	92
93. Anhang	93
94. Glossar	94
95. Index	95
96. Bibliographie	96
97. Literaturverzeichnis	97
98. Anhang	98
99. Glossar	99
100. Index	100

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht:

Einleitung

Seite 1

A. Anamnestische Befunde

1. Plasmocytomhäufigkeit; Geschlecht;
Lebensalter " 6
2. Überlebensdauer beim Plasmocytom nach
gestellter Diagnose " 12
3. Dauer der Beschwerden vor Stellung der
Diagnose " 16
4. Verlauf der Krankheit " 19
5. Die Art der Beschwerden und deren Häufig-
keit " 23
6. Beziehungen zu anderen Krankheiten " 33
7. Plasmocytom und Familie " 35

B. Befunde

1. Leber-und Milzbefund; Äussere Knoten-
bildung " 38
2. Neurologischer Befund " 41
3. Röntgenbefund " 45
4. Serum-Calcium und Serum-Phosphor " 60
5. Zelluläres Blutbild " 66
6. Knochenmarkspunktat " 72
7. Die Niere beim Plasmocytom " 79
8. Bence-Jones-Proteinurie " 83
9. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindig-
keit " 86

10. Amyloidose beim Plasmocytom	Seite	92
11. Solitäre Plasmocytome	"	93
12. Der elektrophoretische Befund	"	96
C. <u>Anhang</u> (mit der Kasuistik von 4 im Texte zitierten Fällen)	"	102
D. <u>Zusammenfassung</u>	"	106
E. <u>Literaturverzeichnis</u>	"	109

EINLEITUNG:

Symptome des Plasmocytoms wurden bereits vor mehr als 120 Jahren von MacINTYRE und von BENCE-JONES beschrieben. BENCE-JONES nannte das Krankheitsbild Mollitis Ossium, was auf die ausgeprägte Beteiligung des Skelettsystems hinweist. KAHLER (1889) fasste die Symptome zusammen, und wir verdanken ihm die erste umfassende klinische Beschreibung der Erkrankung "Multiples Myelom".

Zu den charakteristischen Merkmalen dieser Erkrankung gehören die Veränderungen der Proteine, sowohl in der Form "abnormer" Serum-Proteine, wie auch besonderer Harnproteine. (Bence-Jones-Protein.)

Diese Proteine sind gewöhnlich elektrophoretisch in der Form sogenannter "schmalbasiger Komponenten" leicht nachzuweisen. Sie bedingen nicht selten eine starke Hyperproteinämie des Serums und beeinflussen die Blutkörperchensenkung. APITZ (1940) bezeichnete diese Proteine als "Paraproteine", womit er das Abartige, Blutfremde dieser Eiweisskörper benennen wollte.

Nach ihren elektrophoretischen und immunologischen Eigenschaften, sowie vor allem nach ihrem Molekülaufbau lassen sich diese Proteine alle dem γ -Globulinsystem zuordnen. Wir bezeichnen sie als γ G-, γ A-Globulin und als Bence-Jones-Protein. Die bei der Makroglobulinämie Waldenström vermehrte Komponente ist das γ M-Globulin. Diese Einteilung leitet ihre Berechtigung davon ab, dass diese Proteine alle untereinander immunologisch verwandt sind und in ihrer Feinstruktur auffallende Ähnlichkeiten besitzen.

In den letzten Jahren wurde mehrfach versucht, die klinische Symptomatik mit den jeweiligen Paraproteintypen in Beziehung zu setzen. (WUHRMANN, KNEDEL, RIVA, WALDENSTRÖM, WUHRMANN und MÄRKI).

So wurde zunächst von WUHRMANN angenommen, dass der Krankheitsverlauf bei denjenigen Formen am schwersten sei, die durch ein in der Elektrophorese mit dem α -Globulin wandernden Paraprotein ausgezeichnet sind. Diese Vermutung wurde von anderen Autoren nicht bestätigt, und es wurde darauf hingewiesen, dass eine Zuordnung der Paraproteine nur nach elektrophoretischen Gesichtspunkten (α -, β - und γ -Globulinfraktion) angesichts ihrer Zuordnung zum γ -Globulinsystem nicht zulässig sei. Dementsprechend wird heute die oben angegebene Einteilung nach der Immuno-Elektrophorese bevorzugt.

In der vorliegenden Arbeit wird über anamnestische Befunde und klinische Symptomatik bei 99 Patienten mit Plasmocytom berichtet. Nach dem Typ des vorliegenden Paraproteines erfolgt, wie gesagt, eine Unterteilung in γ G-Plasmocytome und γ A-Plasmocytome sowie Plasmocytome vom Typ des Bence-Jones-Proteins. Die Eiweissveränderungen wurden mit der Papierelektrophorese und der Immuno-Elektrophorese abgeklärt. Sämtliche Seren wurden ausserdem mit der Stärkegel-Elektrophorese untersucht. Mit dieser Methode kann nachgewiesen werden, dass die Plasmocytom- γ -Globuline meist einen in sich uneinheitlichen Aufbau besitzen. Sie sind heterogen. (SCHEURLLEN, 1962; FAHEY, 1963).

Diese Heterogenität, d.h. Unterteilung in mehrere Komponenten, trifft nicht für alle Globuline vom Typ des γ G-Globulins zu; hier können bei etwa einem Viertel bis einem Fünftel der Fälle

homogene Komponenten in der Stärkegel-Elektrophorese festgestellt werden. Danach wurde das Krankengut in folgende Gruppen eingeteilt:

- I. γ -G-Plasmocytom mit heterogenen Komponenten (γ G hetero)
- II. γ -G-Plasmocytom mit homogenen Komponenten (γ G homo)
- III. γ A-Plasmocytom (γ A)
- IV. Bence-Jones-Plasmocytom. (BJP = $\gamma\mu$)

Diese Unterteilung bedarf noch insofern einer Ergänzung, als unter dem Begriff des Bence-Jones-Plasmocytoms jene Fälle verstanden wurden, bei denen keine abnormen γ G- oder γ A-Globuline im Serum oder Urin nachgewiesen werden konnten; diese Gruppe unterscheidet sich damit von solchen Fällen, bei denen, wie häufig, neben einem abnormen γ G- oder γ A-Globulin zusätzlich ein Bence-Jones-Protein im Urin oder Serum festgestellt werden kann.

Auf den Begriff der Heterogenität sei schon an dieser Stelle noch einmal eingegangen:

Die γ -Globuline wandern im elektrischen Feld am langsamsten. Ihre wichtigsten Komponenten, die sogenannten "Immunglobuline", sind die γ G, γ A, γ M-Globuline, die mit anderen zum γ -Globulinsystem gehören. Mit diesen Fraktionen des γ -Globulinsystems dürfen die sogenannten Subfraktionen des Plasmocytom- γ -Globulins nicht verwechselt werden. Diese können nur mit der Stärkegel-Elektrophorese nachgewiesen werden. Die elektrophoretische Beweglichkeit und die Zahl dieser Subfraktionen des Plasmocytom- γ -Globulins sind für jeden Patienten individual spezifisch, d.h. beim gleichen Patienten reproduzierbar und kon-

stant, aber von Patient zu Patient verschieden (SCHEURLÉN, 1964).

Mit den Begriffen Heterogenität und Homogenität der Plasmo-cytom γ -Globuline wird also zum Ausdruck gebracht, dass diese Eiweisskörper bei Untersuchungen mit der Stärkegel-Elektrophorese in mehrere Komponenten aufgetrennt werden können. Demgegenüber wird mit den üblichen Verfahren der Papierelektrophorese gewöhnlich nur eine einheitliche Komponente, die sogenannte M-Komponente (RIVA) nachgewiesen. In der Ultrazentrifuge und bei chromatographischer Analyse erweisen sich die γ A-Paraproteine häufig ebenfalls als heterogen, wobei diese Heterogenität mit den Befunden der Stärkegel-Elektrophorese korreliert werden kann (SCHEURLÉN und Mitarbeiter, 1964).

Bei der Auswahl des Krankengutes wurde von den eiweissanalytischen Untersuchungen ausgegangen und ohne Selektion alle Krankengeschichten ausgewertet, die zu erreichen waren und die zum Teil Krankheitsverläufe betrafen, die schon 10 Jahre zurücklagen. Die meisten Fälle standen während dieser Zeit in Beobachtung und Behandlung der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen. Ein kleiner Teil konnte persönlich untersucht werden. Da mehrere Serumproben auch von auswärtigen Krankenhäusern zugesandt wurden, wurde jeweils auch in die fremden Kranken-Akten Einsicht genommen.

In dieser Arbeit war das Ziel gesetzt, möglichst viele Daten über Anamnese und klinische Befunde zu erreichen. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen ausgearbeitet, nachdem jede einzelne Krankengeschichte ausgewertet wurde. Hierbei wurden, da die Uneinheitlichkeit des Materials vorauszusetzen war, nicht nur

nach den Alternativen von ja oder nein bzw. positiv oder negativ entschieden, sondern auch, um eine Verfälschung der Antworten zu vermeiden, jeweils registriert, ob eine entsprechende Frage überhaupt gestellt wurde oder nicht, bzw. ein Befund untersucht wurde oder nicht. Ausserdem wurden unklare Antworten ebenfalls gekennzeichnet. Diese Art der Befragung und Auswertung erwies sich als nützlich, da erwartungsgemäss die Krankengeschichten unterschiedlich ausgearbeitet waren. So ist auch zu erklären, dass in den in der Arbeit enthaltenen Tabellen häufig nicht die Gesamtzahl der ausgewerteten 99 Fälle wiedergegeben wurde.

Therapeutische Fragen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht wesentlich mitberücksichtigt.

Zum Aufbau der Arbeit sei noch erwähnt, dass der Vielzahl der Einzelkapitel wegen die Diskussionen diesen Kapiteln direkt angeschlossen wurden und nicht am Ende zusammengefasst dargestellt worden sind.

A. ANAMNESTISCHER BEFUND

=====

1. Plasmocytomhäufigkeit; Geschlecht; Lebensalter.

a) Ergebnisse:

Bei unseren 99 Patienten ergab sich, nachdem die Seren eiweiss-analytisch mit Hilfe der Immuno-Elektrophorese dem γ G-, bzw. γ A- und Bence-Jones-Plasmocytom zugeordnet waren, und die γ G-Plasmocytome noch mit Hilfe der Stärkegel-Elektrophorese als heterogen oder homogen identifiziert worden sind, folgende Häufigkeitsverteilung:

	γ Ghetero	γ G homo	γ A	BJP	"normal"	Summe
Fallzahl	59 (60%)	11 (11%)	17 (17%)	10 (10%)	2 (2%)	99

Tabelle 1: Verteilung der Plasmocytomtypen bei 99 Plasmocytom-Fällen.

Bei den in Tabelle 1 als "normal" angegebenen zwei Fällen konnte kein Paraprotein nachgewiesen werden; aus Anamnese, klinischem Befund und Verlauf konnte jedoch die Diagnose gestellt werden.

Die klinische Symptomatik und Kasuistik wird auf Seite 102 im Anhang als Fälle 1 und 2 kurz aufgezeigt.

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass die einzelnen Plasmocytomtypen bei beiden Geschlechtern in etwa der gleichen Häufigkeit auftreten.

Geschlecht	γ G hetero	γ G homo	γ A	BJP	"normal"	Gesamt
♀	30	7	8	3	2	50
♂	29	4	9	7	-	49

Tabelle 2: Beziehungen zwischen Geschlecht und Plasmocytomtypen.

Das Plasmocytom ist eine Erkrankung des mittleren und vor allem des höheren Alters.

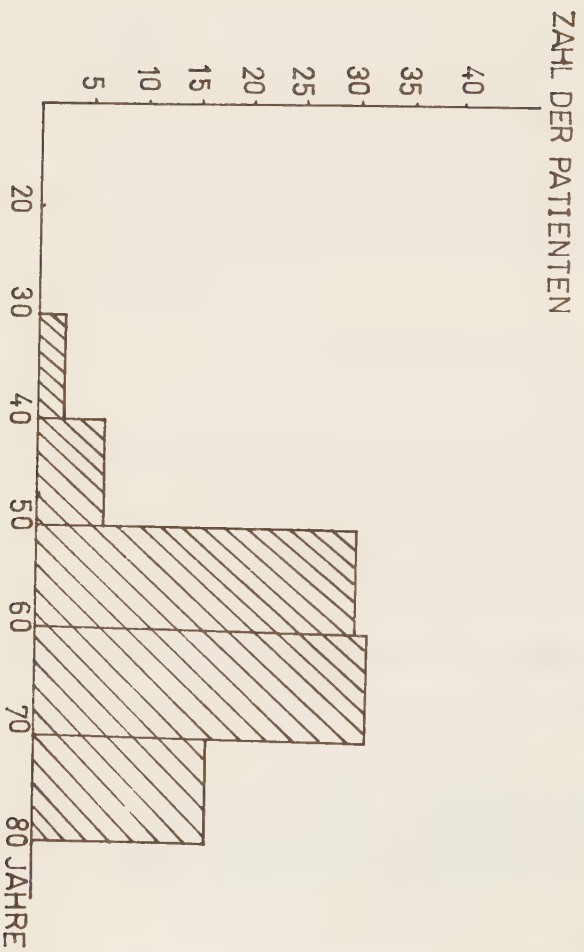
Zur Beurteilung der Altersverteilung sind drei Daten wichtig:

1. Auftreten der ersten Symptome
2. Feststellung der Diagnose
3. Zeitpunkt des Todes.

In den hier untersuchten Fällen war die in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellte Altersverteilung bei Diagnosestellung festzustellen.

Über die Spannen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Feststellung der Diagnose, bzw. Feststellung der Diagnose und Zeitpunkt des Todes wird ausführlich in den nächsten beiden Kapiteln berichtet.

Abb. 1 ALTERSVERTEILUNG
 beim
 PLASMOCYTOM



	γ^G hetero		γ^G homo	γ^A	BJP	"normal"	Summe
Alter in Jahren	♀	61	63	64	59	54	59,5
	♂	56	64	70	59		

Tabelle 3: Alter der Patienten bei Feststellung der Diagnose.

b) Diskussion:

Über die absolute Häufigkeit des Plasmocytoms kann anhand der hier dargestellten Fälle nichts ausgesagt werden. Stützt man sich auf die Literaturangaben, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erkrankung an Häufigkeit zugenommen hat. Diese Zunahme dürfte nicht zuletzt dadurch bedingt sein, dass die Diagnose einfacher und sicherer geworden ist und Dank der besseren diagnostischen Möglichkeiten ein Plasmocytom auch häufiger in differentialdiagnostische Erwägung gezogen wird.

DAHLIN fand unter 2276 primären Knochentumoren 34 % Plasmocytome. GESCHICKTER und COPELAND (435 Plasmocytome), BAYRD und HECK (83 Plasmocytome) sowie RIVA (125 Plasmocytome) sind der Ansicht, dass das Plasmocytom 30-40 % aller Knochentumoren ausmacht.

Verteilung: Die Mehrzahl der Plasmocytome ist der γ^G -hetero-Gruppe zuzuordnen. In unserem Krankengut waren es 59 von 99 Plasmocytomen (60 %).

Wie Tabelle 4 zeigt, liegt dieser Wert etwa in dem Bereich, den die dort angeführten Autoren auch angeben. Die zweitstärkste

Gruppe ist das γ A-Plasmocytom. Wir fanden bei unseren 99 Fällen 17 (17 %), die zitierten Autoren lagen mit ihren Angaben durchschnittlich mit über 20 % über diesem Wert. Das kleinemolekulare Bence-Jones-Plasmocytom machte mit 10 (10 %) Fällen eine verhältnismässig grosse Gruppe aus. Dass dieser Wert trotzdem über den verglichenen Angaben in Tabelle 4 liegt, und die Diagnose dieses Plasmocytomtypes sich gelegentlich nur auf die Feststellung einer Bence-Jones-Proteinurie bei Fehlen von Veränderungen im Papierelektrophoresediagramm stützt, ohne dass gleichzeitig positiv das Bence-Protein im Serum nachgewiesen worden ist, mag daran liegen, dass in unserem Falle gerade auf diese besondere Konstellation das Augenmerk gerichtet worden ist. Die von uns als γ G homo bezeichnete Plasmocytom-Gruppe, also diejenigen Fälle, bei welchen das Paraprotein sich auch in der Stärkegelelektrophorese als homogen erwies, war 11 mal (11 %) in unserem Krankengut vertreten.

	γ G hetero	γ G hetero u. γ G homo	γ G homo	γ A	BJP	"normal"	γ M	Gesamt
Eigene Fälle (1961)	59(60%)	70 (71%)	11(11%)	17(17%)	10(10%)	2(2%)	-	99
Waldenström (1961)		91(71%)		30(23%)	6(5 %)	-	2	129
Hitzig (1962)		44(37%)		3(4%)	5(6 %)	7 ⁺	18	77
Seligmann (1963)		108(54%)		44(22%)	-	2 ⁺	46	200
Roulet ++ (1961)		84(52%)		40(25%)	-	-	-	162
Fahey, +++ (1963)	54(70%)	77	23(30%)	-	-	-	-	77
Kanzow (1962)		75(49%)		21(14%)	-	-	58	154
Scheurlen (1964)	61(43%)	76(53,5%)	15(11%)	30(21%)	10(7 %)	4	22	142
Hoppe(1966)		132(57%)		36(15,6%)	63(27,3%)	-	-	231

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Plasmocytomuntergruppen.

+) Nicht eindeutig zuzuordnen.

++) Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der Paraproteinaemien.

+++ Die Prozentzahlen beziehen sich nur auf die Plasmocytome.

Geschlecht: Von unseren 99 Patienten entfallen 49 % auf das männliche Geschlecht, was somit kaum als Unterschied zwischen den Geschlechtern angesehen werden kann. Grössere Differenzen geben WALLGREN mit 66 %, GESCHICKTER mit 70 % als auch BAYRD und HECK mit 76 % an. Die immunologischen Untergruppen allerdings ergeben hier einige interessante Daten. Die γ G hetero- und γ A-Gruppen verteilen sich gleichmässig auf beide Geschlechter: 49 % Männer von 59 Patienten, bzw. 53 % von 17 Patienten. Beim Bence-Jones-Plasmocytom waren dagegen von 10 Fällen 7 Männer und beim γ G homo-Plasmocytom von 11 Fällen nur 4 Männer, was doch von der oben angegebenen Durchschnittszahl abweicht, wenngleich die Beurteilung durch die verhältnismässig geringe Fallzahl eingeschränkt wird.

Alter: Über das Alter der Plasmocytom-Patienten sind schon viele, recht schön beieinanderliegende Angaben gemacht worden. So finden BAYRD und HECK ein Durchschnittsalter von 57 Jahren. Bei uns waren es 59,5 Jahre, wobei 74 % zwischen 50 und 70 Jahre alt waren. Hier fällt vor allen Dingen das hohe Alter der männlichen γ A-Plasmocytomkranken auf, das mit 70 Jahren rund 10 Jahre über dem Durchschnitt liegt. Die Extreme lagen einerseits bei 79 Jahren und andererseits bei 33 Jahren (in beiden Fällen γ G-hetero-Plasmocytome).

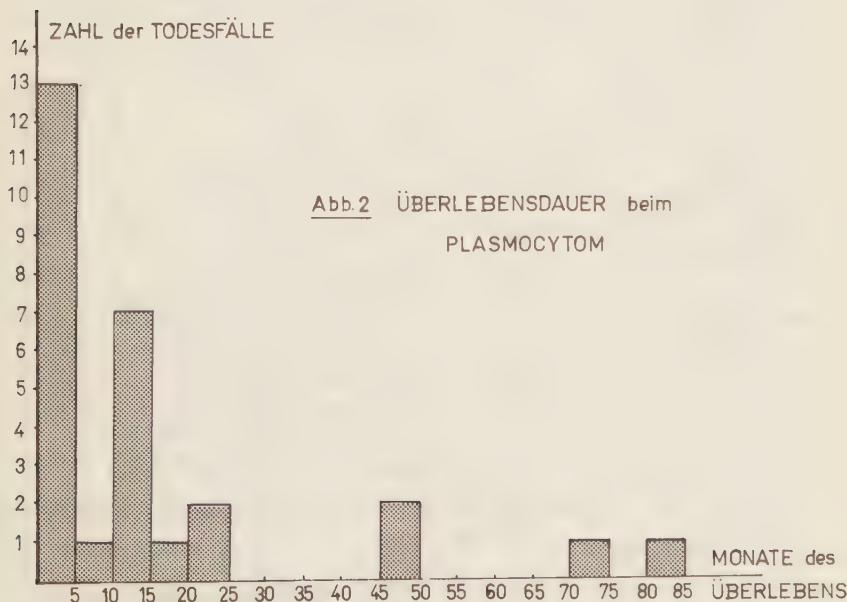
2. Überlebensdauer beim Plasmocytom nach gestellter Diagnose:

a) Ergebnisse:

Die Lebenserwartung nach gestellter Diagnose ist nicht leicht zu beurteilen. Bei der Durchsicht der Literatur ergibt sich zwar ein recht einheitliches Bild insofern, als die Überlebens-

dauer etwa mit eineinhalb Jahren angegeben wird, doch ist die Streubreite erheblich.

Wir konnten 28 Fälle auswerten und fanden als Extremwerte einerseits eine Überlebensdauer von 7 Jahren bei einem γ G hetero-Plasmocytom und andererseits, ebenfalls bei einem γ G hetero-Plasmocytom, eine Überlebensdauer nach gestellter Diagnose von nur einem Monat. Die durchschnittliche Überlebensdauer betrug ca. 16 Monate, wobei die verstorbenen 14 Männer eine bessere Prognose von 21 Monaten gegenüber den Frauen (14) mit ca. 12 Monaten hatten. Die Einzelergebnisse wurden in der Tabelle 5 zusammengestellt. Die Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung der Verhältnisse.



	n	Monate
γ G hetero	18	15,3
γ G homo	1	13
γ A	3	17
BJP	5	22,5
Ohne EW-Veränderung	1	5
Summe	28	16,3
♂	14	20,8
♀	14	11,8
BAYRD und HECK	55	15
FEINLEIB	213	♀ 4,64; ♂ 2,8
SNAPPER	64	20 ⁺)
St.C.of M.C. ⁺⁺) Ch.G.	151	11,5
LATOURETTE	118	11,3
HOPPE	158	12,8

Tabelle 5: Überlebensdauer beim Plasmocytom nach erstmals gestellter Diagnose.

(⁺) Nach Beginn der ersten Symptome)

⁺⁺) (BJP = Bence-Jones-Plasmocytom).

:Study Committee of the Midwest Chemotherapy

b) Diskussion:

Group.

Wie oben schon kurz erwähnt, ist die Beurteilung der Lebenserwartung beim Plasmocytom nicht leicht. BAYRD und HECK, ADAMS, GESCHICKTER und COPELAND geben eine Lebenserwartung von einer Woche bis 8 Jahre an, was auch ganz im Rahmen unserer Erfahrung

liegt.

WUHRMANN und WUNDERLY geben dem γ G-Plasmocytom die beste Prognose. In unserem Falle liegt sie etwas unter dem Durchschnitt von rund 16 Monaten. Das Bence-Jones-Plasmocytom zeigt mit etwas über 22 Monaten die günstigsten Aussichten. Diese Zahl bezieht sich allerdings auf nur 5 Fälle. KANZOW kam bei seinen Erhebungen über das γ G-Plasmocytom und das γ A-Plasmocytom zu dem Ergebnis, dass beim γ G- und γ A-Plasmocytom die Überlebensdauer etwa gleich, aber für die Frauen etwas günstiger wäre. Bei uns überlebten die Männer die Frauen im Durchschnitt um rund 9 Monate (bei je 14 verstorbenen weiblichen und männlichen Patienten). Speziell im Falle γ G-, γ A-Plasmocytom waren es allerdings knapp zwei Monate. In der grossen Statistik von FEINLEIB und McMAHON anhand von 213 Fällen ergeben sich die erstaunlich niedrigen Zahlen von 4,64 Monaten für die Frauen und 2,8 Monaten für die Männer.

BAYRD und HECK, sowie auch SNAPPER et al. (hier allerdings vom Beginn der Symptomatik aus gerechnet) lagen mit ihren Durchschnittszahlen von 15 bzw. 20 Monaten ebenfalls viel höher als FEINLEIB. So auch LATOURETTE et al. mit 11,3 Monaten Überlebensdauer nach gestellter Diagnose. In diesem Bereich liegt auch HOPPE, der bei 158 Patienten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 12,8 Monaten fand.

Bei den immunologischen Untergruppen lässt sich kein entscheidender Unterschied feststellen. Beachtenswert bleibt lediglich die Bence-Jones-Gruppe mit 22,5 Monaten Überlebenszeit bei einem Schnitt von 16,3 Monaten. BAYRD und HECK fanden bei 30 Patienten mit positivem Nachweis von Bence-Jones-Eiweiss im Urin eine Über-

lebensdauer von 22,7 Monaten, was natürlich nur bedingt mit unserem Bence-Jones-Plasmocytom verglichen werden kann.

3. Dauer der Beschwerden vor Stellung der Diagnose:

a) Ergebnisse:

Hierbei ist davon auszugehen, dass die Anamnesen jeweils von verschiedenen Personen und damit mit verschiedenen persönlichen Methoden aufgenommen wurden. Nicht jeder Frager hat bei Angabe einer Beschwerde sogleich mit: "Wie lange haben Sie diese Beschwerden?" und damit die für dieses Kapitel entscheidende Frage gestellt, sondern war mit dem Tatbestand einer Beschwerde zufrieden. So ergeben sich die Unterschiede im Zahlenmaterial bei den einzelnen Symptomen in diesem und dem nächsten Kapitel über die "Art der Beschwerden und deren Häufigkeit". Nur exakte Zeitangaben wurden ausgewertet. Angaben wie z.B. "seit Wochen" oder "schon lange" wurden nicht berücksichtigt.

Aus den sich so ergebenden Angaben wurde die Tabelle 6 zusammengestellt.

Art der Beschwerden	$\sqrt{G}$ het.	n	$\sqrt{G}$ hom.	n	$\sqrt{A}$	n	BJP	n	Gesamt	n
Müdigkeit	4,3 J	17	6 Mo.	5	5 Mo.	7	3 J	4	32,3 Mo.	33
Schwächegefühl	2,8 J	18	6 Mo.	6	7 Mo.	7	1 J	3	22 Mo.	34
Schmerzen										
a) "rheumatisch"	12,5 J	10	6 J	6	20 Mo.	3	11,6 J	2	9,2 J	21
b) Im Oberbauch	1 J	3	6 Mo.	1	3 Mo.	1	6 Mo.	1	9,6 Mo.	6
c) Im Skelett									12,7 Mo.	92
Schädel	4 Mo.	6	-	-	2 Mo.	1	9 Mo.	3	5,4 Mo.	10
Thorax	6 Mo.	5	2 J	4	2 Mo.	4	12 Mo.	4	13,3 Mo.	17
Becken	7 Mo.	4	6 Mo.	2	2 Mo.	2	12 Mo.	1	6,3 Mo.	9
Röhren- knochen	6 Mo.	2	-	-	2 J	1	-	-	10 Mo.	3
Halswirbel	6 Mo.	4	-	-	13 Mo.	3	14 Mo.	3	10,8 Mo.	10
Brustwirbel	6 Mo.	7	3 Mo.	2	13 Mo.	2	39 Mo.	4	15,4 Mo.	15
Lendenwirbel	15 Mo.	16	17 Mo.	4	4 Mo.	5	51 Mo.	3	16,5 Mo.	28
"Durchschnitt"	37 Mo.		22,6 Mo.		7,5 Mo.		35 Mo.		29 Mo.	

Tabelle 6: Dauer der wichtigsten Beschwerden (Mo. = Monate);

J. = Jahre) beim Plasmocytom vor Stellung der

Diagnose.

(Mittelwerte)

Das hervorstechende Ergebnis ist die lange "rheumatische" Anamnese mit 9,2 Jahren bei 21 befragten Patienten. Noch darüber liegen die Bence-Jones-Fälle mit ca. 12 Jahren (2 Fälle) und die γ G hetero-Fälle (10) mit 12,5 Jahren. Eine in diesem Rahmen relativ kurze Zeitspanne mit 20 Monaten geben 3 γ A-Patienten an. Müdigkeit (32,3 Monate; 33 Fälle) und Schwächegefühl (22 Monate; 34 Fälle) scheinen, wenn es auch subjektive Symptome sind, schon lange vor der Diagnosestellung aufzutreten und dürfen so als Frühsymptom, insbesondere beim γ G hetero-Plasmocytom mit 4,3 Jahren (17 Fälle) und beim Bence-Jones-Plasmocytom (4 Fälle) mit 3 Jahren, gewertet werden.

Ein sehr wichtiges Symptom stellen beim Plasmocytom die Knochenschmerzen dar. Aus 92 Angaben (z.T. von denselben Patienten in verschiedenen Skelettregionen angegeben) fand sich eine durchschnittliche Dauer von 12,7 Monaten, was bedeutet, dass bereits über ein Jahr vor Stellung der Diagnose z.T. schon erhebliche Knochenschmerzen auftreten. Länger als diese Zeit klagten die Patienten speziell über Schmerzen in der Lendenwirbelsäule 16,5 Monate lang (28 Fälle) und in der Brustwirbelsäule 15,4 Monate lang (15 Fälle). Auch hier haben die BJP-Fälle die längste Anamnese mit 39 Monaten (4 Fälle) für die BWS-Schmerzen und 51 Monaten (3 Fälle) für die LWS-Schmerzen. Zuletzt treten in jedem Falle Knochenschmerzen der Schädelregion mit durchschnittlich 5,4 Monaten (10 Fälle) auf. Schmerzen im Thorax, den Röhrenknochen und in der Halswirbelsäule treten ca. ein Jahr vor Diagnosestellung auf. Über eigenartige, noch nicht geklärte Schmerzen im Oberbauch hörten wir 7 Patienten klagen. 6 gaben davon die Dauer dieser Beschwerden an: Im Mittel schon 9,6 Monate vor Diagnosestellung.

b) Diskussion:

Es ist von grossem Interesse, welche Symptome als Frühsymptome zu bewerten sind, um die Krankheit möglichst in sehr frühen Stadien schon zu erfassen. Nach unseren Erfahrungen sollten länger bestehende "rheumatische Beschwerden", die sich nach ein paar Jahren mit ausgesprochener Müdigkeit, Lustlosigkeit und Schwächegefühlen kombinieren, immer ein Hinweis auf die Möglichkeit eines Plasmocytoms sein. Treten dann zu diesen Beschwerden noch im Laufe von 2 Jahren ausgesprochene Knochenschmerzen hinzu, sollte ein Plasmocytom ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang müsste man dann vor allem daran denken, dass die ersten Knochenschmerzen im Bereich der unteren Wirbelsäule auftreten.

Andere Autoren finden kürzere Anamnesen. BAYRD und HECK geben 8 Monate als durchschnittliche Dauer der Beschwerden vor der Diagnose an. FEINLEIB und McMAHON haben ihr Material von 190 Patienten in Männer und Frauen getrennt und gefunden, dass von 103 weiblichen Patienten 79 % und von 87 männlichen Patienten ebenfalls 79 % Beschwerden unter einem Jahr Dauer angaben. Diesen Angaben entspricht bei uns lediglich das γ A-Plasmocytom, bei dem sich 7,5 Monate als Mittel ergaben. Alle anderen Untergruppen lagen weit über einem Jahr und zwar: γ G hetero-Plasmocytome: 37 Monate; γ G homo-Plasmocytome: 22,6 Monate; Bence-Jones-Plasmocytome: 35 Monate.

4. Verlauf der Krankheit:

a) Ergebnisse:

Fasst man die bisherigen Daten über den Krankheitsverlauf zusammen, so ergibt sich, dass im Durchschnitt (bei 28 Fällen) vom

Beginn der Beschwerden bis zur Stellung der Diagnose 29 Monate und von hieraus bis zum Tode eine Frist von 17 Monaten liegt. Auf Abbildung 3 sind diese Daten für die einzelnen Plasmocytomtypen noch getrennt aufgezeichnet. Es geht aus dieser Abbildung hervor, dass offenbar die beste Prognose bei den Fällen von Bence-Jones-Plasmocytom besteht, während umgekehrt die schlechteste Prognose den γ A-Plasmocytomen zuzuteilen ist.

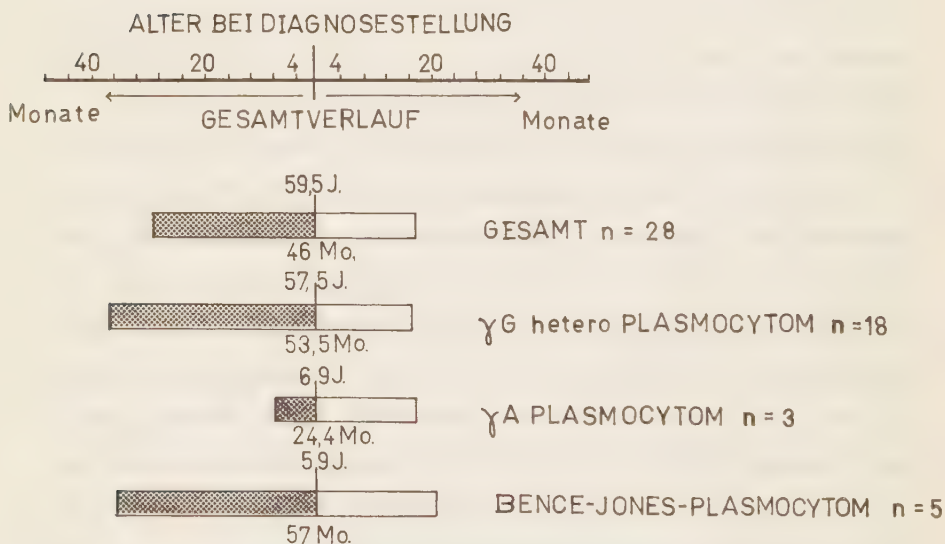


Abb.3: Zeitlicher Verlauf beim Plasmocytom vom Beginn der Symptomatik bis zum Eintritt des Todes. (Je ein Fall eines γ G homo-Plasmocytoms und eines Plasmocytoms ohne Eiweissveränderungen sind bei der Gesamtzahl mit einbezogen.)

b) Diskussion:

WUHRMANN und MÄRKI schreiben, dass man über den Verlauf und die Prognose beim Plasmocytom noch recht ungenügend informiert sei. WUHRMANN und WUNDERLY hatten 1952 versucht, aus dem blutchemischen Bild und der Morphologie der Plasmazellen eine Prognose zu stellen und fanden, dass Unreife und Atypien der Plasmazellen vermehrt bei den α -Myelomen zu finden sind, bei denen sie eine sehr kurze Verlaufsform fanden. Je reifer und typischer die Plasmazellen seien, je mehr spreche das cytologische Bild für die γ -Myelome, die eine längere und günstigere Verlaufsform aufweisen sollen.

Hingegen fanden BERG et al. keine entscheidenden Unterschiede unter den einzelnen Plasmocytomtypen. Eine Korrelation zwischen Cytologie, Verlauf und Malignität, sowie dem elektrophoretischen Typ konnten auch RIVA sowie HANSEN nicht finden.

ASTALDI et al. (1953) wiesen nach, dass der Tod im Einzelfall umso früher eintritt, je rascher die Plasmazellen sich vermehren. Es fanden sich aber keine zahlenmässigen Zusammenhänge zwischen Zellproliferation, Grad und Art der Paraproteinämie. Wie die Abbildung 3 zeigt, finden sich bei uns entscheidende Unterschiede auch nur beim γ A-Plasmocytom, das mit einem zweijährigen Verlauf die schlechteste Prognose aufweist. Dabei ist zu bedenken, dass dieses Ergebnis nur aus drei Fällen resultiert. BAYRD und HECK fanden bei 55 Fällen eine durchschnittliche Überlebensdauer von 15 Monaten, in 27 Fällen von erhöhtem Serumprotein aber nur 6,1 Monate. Ihre Patienten mit Bence-Jones-Proteinurie hatten eine Überlebensdauer von 22,7 Monate. Erstaunlicherweise liegt dieser Wert genau bei dem unserer Bence-Jones-

Plasmocytome (22,5 Monate), obwohl diese nicht direkt damit vergleichbar sind. Auch unsere Bence-Jones-Plasmocytome haben die beste Prognose, sowie die längste Krankheitsdauer mit ca. 5 Jahren.

Um die grosse Variabilität der Verläufe anzudeuten, seien zwei Fälle aus unserem Krankengut noch im Anhang als Fälle 3 und 4 vorgestellt.

Der Verlauf bei diesen beiden Patienten zeigt, dass ohne grosse anamnestische Unterschiede in einem Fall diese Krankheit in erschreckend kurzer Zeit zu einer starken Generalisation führen, im anderen Fall, bei schon erheblichen Zerstörungen, über verhältnismässig lange Zeit zum Stillstand, ja sogar zur Remission kommen kann.

In unserem Krankengut fanden sich auch Patienten mit 6- und sogar 8-jähriger Anamnese, was der Auffassung von HEILMEYER sowie GESCHICKTER und COPELAND entgegenzukommen scheint, wonach die akuten Plasmocytome in der Regel plötzliche Manifestationen eines bei genauer Anamnese viel länger schon erkennbaren Leidens sind; das würde bedeuten, dass in den meisten Fällen eine oft jahrelange Latenzzeit vorausgeht. Zwar wurden bisher beim Menschen nie Übergänge von einer benignen zu einer malignen Paraproteinämie beobachtet, doch gibt es Fälle, bei denen ohne Skelettveränderungen und ohne Sternalmarkveränderungen Eiweissveränderungen über lange Zeit beobachtet werden können. Auch in unserem Krankengut fand sich ein Fall, bei dem seit 13 Jahren Eiweissveränderungen und eine beschleunigte BSG ohne sonstige spezifischen Veränderungen bekannt waren.

5. Die Art der Beschwerden und deren Häufigkeit:

a) Ergebnisse:

In diesem Kapitel wird die anamnestisch erfassbare Symptomatik des Plasmocytoms zusammengestellt. Zudem wird durch exakte Auswertung der anamnestischen Angaben das Verhältnis zwischen der Zahl der befragten Patienten mit eindeutig bejahender Antwort und der Gesamtzahl der befragten Patienten aufgestellt. Die angegebenen Prozentzahlen resultieren aus diesem Verhältnis. Weiterhin soll versucht werden, anhand dieses Zahlenmaterials eine gewisse Wertigkeit der Symptome aufzustellen.

Eine zusammenfassende Darstellung ist als Tabelle 7 dem Kapitel eingefügt.

Schon 1938 machte Magnus LEVI auf den uncharakteristischen Beginn des Plasmocytoms aufmerksam. Diese uncharakteristische Symptomatik (in Tabelle 7 als Gruppe A aufgeführt) ist differentialdiagnostisch natürlich ausserordentlich unscharf und kann nur einen gewissen Verdacht erregen. Ausserdem bereitet dies bei der Auswertung der Fälle Schwierigkeiten, da eine zeitliche und vor allem ätiologische Abgrenzung nicht immer einfach ist. Entscheidend ist die Kombination mit der in Tab. 7 aufgeführten Gruppe B. Die sogenannten "rheumatischen" Schmerzen, anamnestisch oft jahrelang zurückreichend, die Anämie und mehr noch die Knochenschmerzen sowie die pathologischen Frakturen müssen diese Verdachtsdiagnose erheblich verstärken. Trotzdem bleiben differentialdiagnostisch noch einige Krankheitsbilder übrig, die abzugrenzen, vor allem auch eiweissanalytisch, nicht immer ganz einfach ist. Zu nennen wären andere maligne Tumoren (Carcinome, Retothelsarkom, Leukämie u.a.), chronische Entzündungen (z.B. chronische

Pyelonephritis, primär chronische Polyarthrititis u.a.) oder auch degenerative Skeletterkrankungen.

Betrachtet man die als "uncharakteristische Symptome" zusammengefasste Gruppe, so findet man, dass über Schwächegefühl, also Abnahme der Leistungsfähigkeit 56 von 85 Patienten (65%) klagten. Damit steht dieses Symptom an der Spitze dieser Gruppe. Etwa die Hälfte aller Patienten ist zudem müde, abgeschlagen und stellt eine deutliche Gewichtsabnahme fest. Zu häufiger auftretenden Infekten (es handelte sich dabei besonders um Neigungen zu Bronchitiden, grippalen Infektionen, Tonsillitiden, Pneumonien, Abszesse, Cystopyelitiden) kam es bei 24/76 Patienten (31%). Über eine abnorme Blutungsbereitschaft hatten 14/55, also 25% der Patienten zu klagen. Kachektisch wurde ca. ein Viertel der Fälle. Die Untergruppen dürfen in diesem Zusammenhang als verhältnismässig kongruent bezeichnet werden, sieht man davon ab, dass 8/10 γ G-homo-Fälle Schwäche angaben und nur ein Patient mit γ A-Plasmocytom eine verstärkte Blutungsbereitschaft aufwies.

Plasmocytom-Untergruppen	V G hetero	V A	BJP	V G homo	normal"	Gesamt
A) Uncharakteristische Symptome:						
1. Müdigkeit	31/49 63%	9/15 60%	5/9 56%	5/9 56%	0/2	50/84 59%
2. Schwächegefühl	32/49 65%	10/15 67%	5/9 56%	8/10 80%	1/2	56/85 65%
3. Gewichtsverlust	20/47 43%	8/15 52%	6/10 60%	3/9 33%	1/2	38/83 46%
4. Häufige Infekte	15/41 37%	3/15 20%	2/10 20%	4/8 50%	0/2	24/76 31%
5. Blutungen	10/26 39%	1/15 6%	2/7 29%	1/5 20%	0/2	14/55 25%
6. Kachexie	15/57 26%	4/15 27%	2/10 20%	2/10 20%	1/2	24/94 26%
7. Ödeme	5/57 9%	1/17 6%	0/10 -	3/10 30%	1/2	10/96 10%
b) Besonders charakt. Symptome:						
1. Blässe (s.Tab.17)						
2. Schmerzen:						
a) "rheumatisch"	26/49 53%	5/16 31%	6/10 60%	6/10 60%	0/2	43/87 49%
b) Knochenschmerzen	42/57 74%	9/16 56%	9/10 90%	10/11 91%		70/94 74%
Schädel	8/57 14%	0/16 -	2/10 20%	0/11 -	0/2	10/96 10%
Thorax	14/57 25%	1/16 5%	5/10 50%	5/11 45%	0/2	24/96 25%
Becken	6/57 11%	1/16 5%	2/10 20%	1/11 9%	1/2	11/96 11%
Röhrenknochen	4/57 7%	0/16 -	1/10 10%	0/11 -	0/2	5/96 5%
Halswirbelsäule	2/57 4%	0/16 -	2/10 20%	0/11 -	0/2	4/96 4%
Brustwirbelsäule	14/57 25%	4/16 25%	3/10 30%	3/11 27%	1/2	25/96 26%
Lendenwirbelsäule	21/57 37%	5/16 31%	2/10 20%	6/11 55%	1/2	35/96 36%
Gelenke	8/57 14%	2/16 12%	0/10 -	1/11 9%	0/2	11/96 11%
c) Im Oberbauch	4/57 7%	1/15 7%	1/10 10%	1/11 9%	0/2	7/95 7%
d) In die Oberschenkel einstrahlend	7/57 12%	1/15 7%	2/10 20%	2/11 18%	0/2	12/95 13%
3. Pathologische Frakturen (Aufnahmebefund)						
Thorax	1/56 2%	0/17 -	2/9 20%	1/11 9%	0/2	4/95 4%
Becken	0/56 -	0/17 -	0/9 -	0/11 -	0/2	0/95 -
Röhrenknochen	4/56 7%	0/17 -	1/9 10%	1/11 9%	0/2	6/95 6%
Halswirbel	0/56 -	0/17 -	0/9 -	1/11 9%	0/2	1/95 1%
Brustwirbel	1/56 2%	0/17 -	0/9 -	0/11 -	0/2	1/95 1%
Lendenwirbel	3/56 5%	0/17 -	0/9 -	0/11 -	1/2	4/95 4%
Äusserliche Knotenbildung.						
a) am Thorax	12/55	1/15	0/10	2/10	-	15/90 17%
b) am Schädel	4/55 7%	-	-	-	-	
c) Lymphknoten	5/55 9%	-	-	1/10	-	
	3/55 5%	1/15	-	1/10	-	
Struma:	9	2	1	1	-	

Tabelle 7: Art der Beschwerden und äusserliche Knotenbildung beim Plasmocytom und deren Häufigkeit.

Während es sich bei den vorstehend erwähnten Symptomen um Allgemeinerscheinungen handelt, die ohne weiteres auch durch andere Erkrankungen bedingt sein können, sind die nun zu besprechenden Symptome, wie schon gesagt, eher für ein Plasmocytom charakteristisch, wenngleich ebenfalls nicht spezifisch. Da diese Symptome aber so häufig sind, ist es notwendig, sie besonders herauszugreifen. Es handelt sich hierbei um

1. Blässe
2. Schmerzen
3. Pathologische Frakturen.

Über die Anämie als Ursache der Blässe wird im Kapitel B 5 berichtet.

Die Schmerzangaben haben wir in 4 Gruppen unterteilt. Zwei auffällige, aber nicht sehr häufige Lokalisationen fanden wir

- a) im Oberbauch, meist unter dem rechten Rippenbogen sitzende, z.T. aber auch gürtelförmige Schmerzen, die von 7/95 Patienten, also rund 7 % aller Fälle angegeben wurden, und
- b) in den Oberschenkeln, meist einseitig einstrahlende Schmerzen von ziehendem Charakter. Darüber berichteten 12/95 Patienten (ca.13%).

Im Vordergrund stehen aber die restlichen zwei Gruppen, das sind die

- e) sogenannten "rheumatischen" Schmerzen und die
- d) Knochenschmerzen.

Unter den "rheumatischen" Schmerzen, genauer gesagt rheumatischen Schmerzen sollen ziehende, nicht genau lokalisierbare,

dumpfe, vor allem im Schulternacken-Bereich und der Kreuzgegend, aber auch andernorts und meist unabhängig von Bewegung auftretende Schmerzen verstanden werden. Diese Angaben machten 43/87 Patienten, also ca. 49%. Mit 60%, d.h. bei je 6 von 10 Patienten lagen die Fälle mit Bence-Jones-Plasmocytom und γ G homo-Plasmocytom über diesem Durchschnitt.

Knochenschmerzen dürfen als sehr charakteristisch angesehen werden, da sie bei uns von 70/94 Patienten, also in 74% aller Fälle angegeben worden sind.

Diese Schmerzen traten in der Hauptsache beim Heben von Lasten, beim Bücken und Wiederaufrichten, bei Drehbewegungen und bei Kompression auf, nur selten in Ruhe. Um die Verteilung zu erkennen, wurden die einzelnen Skelettregionen noch für sich betrachtet. Die Gesamtergebnisse sind aus Tabelle 7 zu entnehmen. Am häufigsten wurde über Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule geklagt (35/96; 36%), gefolgt von der Brustwirbelsäule (25/96; 26%). Schmerzen im knöchernen Thorax hatten 24/96 Patienten. Bemerkenswert ist noch, dass mehr Patienten über Schmerzen im Bereich des knöchernen Beckens (11/96) und in den Gelenken (11/96) klagten, als im Bereich des Schädels, (10/96). Ebenfalls bemerkenswert ist noch, wie ein eigener Fall zeigte (Nr.51; Kr.BJP), dass z.B. schwere Schmerzen an der Schädelkapsel auftreten können, ohne dass röntgenologisch Knochenveränderungen festgestellt werden können. Hier entwickelten sich osteolytische Herde erst im Verlaufe des Krankenhausaufenthaltes, nachdem die Schädelschmerzen schon über ein Jahr lang bestanden hatten.

Über Schmerzen in den langen Röhrenknochen, bzw. in der Halswirbelsäule klagten 5, bzw. 4 von 96 Patienten.

Häufig sind beim Plasmocytom pathologische Frakturen, also Knochenbrüche ohne besondere äussere Gewalteinwirkung. Im Rahmen der anamnestischen Erhebungen fanden wir diese bei 15/90 Fällen, also bei rund 17% unseres Krankengutes. Zu dieser Zahl muss einschränkend gesagt werden, dass in mehreren Fällen beim röntgenologischen Aufnahmebefund alte, verheilte Frakturen, vor allem Rippenfrakturen festgestellt worden sind, von denen die Patienten nichts gewusst haben. Es ist also anzunehmen, dass diese Zahl in Wahrheit etwas höher liegen wird. Über die Gesamtzahl der aufgetretenen pathologischen Frakturen während des ganzen Krankheitsverlaufes wird noch im Kapitel "Röntgenbefund" berichtet.

b) Diskussion:

Die in diesem Kapitel gefundenen Werte ermöglichen es m.E., eine gewisse Wertigkeit der aufgestellten Symptome festzulegen und mit Hilfe derselben die Verdachtsdiagnose Plasmocytom darzustellen. Ausserdem kann die Frage gestellt werden, ob sich in den einzelnen Plasmocytom-Untergruppen solche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Symptome zeigen, dass bereits hieraus differentialdiagnostisch die eine oder andere Untergruppe in Erwägung gezogen werden kann.

Um Vergleichsmöglichkeiten mit den gefundenen Ergebnissen zu ermöglichen, sei die Tabelle 8 mit Angaben aus der Literatur hier vorangestellt.

Symptome	Eigene Beobachtung	1.	2.	3. γ _G γ _A	4.
Müdigkeit	59 %			28 %	
Schwächegefühl	65 %			53 %	30 %
Gewichtsverlust	46 %			42 %	52 %
Blutungen	25 %	35 %	7 %		42 %
					34 %
					10 %
Knochen Schmerzen	74 %	92 %	86 %	93 %	73 %
Schädel	10 %				
Thorax	25 %	Rippen: 58 %			
Becken	11 %	+Beine: 42 %			
HWS	5 %	)			
BWS	26 %	) 75 %			
LWS	36 %				
Röhrenknochen	5 %				
Path. Frakturen	17 %	62 %	16 %	24 %	16 %
Blässe	88 %		53 %		

Tabelle 8: Anamnestiche Symptomatik des Plasmocytoms und Häufigkeit der einzelnen Symptome. (Vergl. Tabelle 7)

1. SNAPPER et al. (97 Pat.)
2. BAYRD und HECK (83 Pat.)
3. KANZOW (γ_G: 37 Pat.)
(γ_A: 14 Pat.)
4. BROWNELL (61 Pat.)

Starke Abweichungen findet man nur gegenüber den Angaben von SNAPPER, der verhältnismässig häufig, nämlich in 62 % pathologische Frakturen und in 35 % Blutungen fand. Wahrscheinlich dürfte dies wohl daran liegen, dass seit der Snapper'schen Veröffentlichung (1953) die Diagnostik doch verfeinert wurde und dementsprechend viele Fälle frühzeitiger in Beobachtung und Behandlung kommen.

Betrachtet man unsere Statistik zunächst unabhängig von der Charakteristik des Einzelsymptomes, so lässt sich direkt von der prozentualen Häufigkeit her eine Einstufung dieser Symptome durchführen.

Mit 74 % sind die Knochenschmerzen die häufigsten aller Beschwerden. An zweiter Stelle liegen die Angaben über zunehmendes Schwächegefühl (65%) direkt gefolgt von den Klagen über Müdigkeit (59%). Erst jetzt folgen in einem gewissen Abstand mit 49 % die Angaben über "rheumatische" Beschwerden. Auf den Charakter dieser Schmerzen wurde schon oben näher eingegangen. Obwohl auch bei anderen Krankheiten "rheumatische" Beschwerden kein seltenes Symptom sind, muss doch gesagt werden, dass die Häufigkeit (fast 50% aller Plasmocytomkranker) und Art dieser Schmerzen ein gewisses Charakteristikum des Plasmocytoms darstellt.

An 5. Stelle folgen in der Häufigkeit der Gewichtsverlust mit 46 % und dann in grösserem Abstand Kachexie (26%) und abnorme Blutungsneigung (25%). Diese Blutungsneigung betraf vorwiegend die Mund-und Nasenschleimhaut. Seltener als diffuse Blutungen waren petechiale Blutungen der gesamten Haut, sowie unerklär-

liche Magen-Darm-Blutungen. Pathologische Frakturen, die anamnestisch erfragt werden konnten, fanden sich, wie gesagt, in nur 17 % der Fälle.

Je charakteristischer ein Symptom ist, desto aussagekräftiger und damit höher in der Wertigkeit ist es.

So dürfen die Knochenschmerzen sowohl als sehr wichtiges, als auch charakteristisches Symptom angesehen werden. Das gleiche gilt auch für die pathologischen Frakturen, bei deren Auftreten sicherlich die Richtung der weiteren Exploration nach der Ursache gezielter ist, als z.B. beim Auftreten von Müdigkeit oder Schwächegefühlen. Aus diesem Grunde muss auch die Bedeutung der Anämie beim Plasmocytom, die, wie noch gezeigt wird, in 88 % der Fälle gefunden wird, vom Standpunkt der Aussagekraft sicherlich hinter den aufgezeigten "rheumatischen" Beschwerden zurücktreten.

Wie in den meisten Fällen, lässt sich die Treffsicherheit einer Diagnose dann erhöhen, wenn die Zahl der einbezogenen Symptome zunimmt. So entsteht der Verdacht auf ein Plasmocytom bei fehlendem klinischen Befund am ehesten dann, wenn bei einem Patienten Knochenschmerzen, vor allem im Bereich der unteren Wirbelsäule und im Thorax (Schmerzen im knöchernen Schädel scheinen nicht so typisch zu sein, wie bisweilen angenommen), verbunden mit rheumaartigen Schmerzen und Verlust an Leistungskraft, an Gewicht, Zunahme eines ständigen Müdigkeitsgefühls, bei deutlich anämischem Aussehen, auftreten. Führt eine pathologische Fraktur einen solchen Patienten zum Arzt, muss wohl mit Recht bei fortgeschrittenem Alter des Patienten primär an ein Plasmocytom gedacht werden.

Ändert sich dieses Krankheitsbild in typischer Weise bei den Plasmocytom-Untergruppen?

Dazu wollen wir zuerst noch einmal die wichtigsten Unterschiede zwischen dem Gesamtergebnis und diesen Untergruppen aufzeigen.

Bei den uncharakteristischen Symptomen dürfen als Auffälligkeiten gelten, dass die meisten Fälle von verstärkter Blutungsneigung das γ G hetero-Plasmocytom mit 10/26 (39%) gegenüber dem Durchschnittswert von 25% hatte. Dazu im Gegensatz standen die γ A-Fälle, bei denen von 15 nur einer über Blutungen klagte (6%). Was die Knochenschmerzen betrifft, so ist hier als bemerkenswert festzustellen, dass sie beim Bence-Jones-Plasmocytom und beim γ G homo-Plasmocytom in 9/10 bzw. 10/11 Fällen, also in 90% gegenüber dem Durchschnitt aller Fälle von 74% vorhanden sind. Besonders auffällig ist die vermehrte Beteiligung des Thorax bei beiden Untergruppen. Im Gegensatz dazu steht wieder das γ A-Plasmocytom. Bei ihm finden wir mit Abstand die geringsten Klagen über Knochenschmerzen. Noch deutlicher ist dieser Unterschied bei den pathologischen Frakturen. Nicht ein Fall unter 17 γ A-Plasmocytomen hatte anamnestisch eine pathologische Fraktur. Aus diesem Grunde dürfen wir wohl sagen, dass das γ A-Plasmocytom wahrscheinlich am schwierigsten zu diagnostizieren ist, weil gerade hier die charakteristischen Symptome am undeutlichsten ausgeprägt sind.

Die anderen Divergenzen können vor allen Dingen deshalb nicht als suspekt betrachtet werden, weil gerade in den kleinen Untergruppen unsere Fallzahlen keine Schlüsse zulassen. Immerhin sei darauf hingewiesen, dass bei einem γ G homo-Plasmocytom-Träger häufiger Schwächegefühl, rezidivierende Infekte, rheuma-

artige Schmerzen und Knochenschmerzen, vor allem im Thorax- und Lendenwirbelsäulenbereich anzutreffen sind.

6. Beziehungen zu anderen Krankheiten:

a) Ergebnisse:

Über die Häufigkeit gleichzeitiger Erkrankungen unterrichtet Tabelle 9.

Krankheit	n	Gesamt/verwertbare Befunde
LEBER:		
Hepatitis chron.	7	9/99
Lebercirrhose	2	
Cholangitis	3	
LUNGE:		
Emphysem	10	22/99
Bronchopneumonie	6	
Tuberkulose	3	
Bronchitis	3	
MAGENAFFEKTIONEN	9	
HERZINSUFFIZIENZ	10	
DIABETES MELL.	5	
RHEUMAT.ERKRANKUNG.	2	
CHRON.ENTZÜNDUNG.	12	

Tabelle 9: Die häufigsten Begleiterkrankungen beim Plasmocytom und deren Häufigkeit.

Bei dieser Zusammenstellung wurde auf die Unterteilung in die Untergruppen verzichtet, da die Häufigkeit zu gering ist. Die grösste Gruppe ergaben die Lungenkrankheiten. Von 99 untersuchten Patienten hatten 22 einen krankhaften Lungenbefund. Eine zweite Gruppe stellten diejenigen Patienten dar, die eine manifeste Herzinsuffizienz hatten (10/99). Je 9 Patienten hatten Magenaffektionen (v.a. Gastritis), bzw. eine Lebererkrankung (Hepatitis chronica, Lebercirrhose). 5 γ G hetero-Plasmocytom-Kranke hatten einen Diabetes mellitus. Auffallend selten waren gleichzeitige rheumatische Erkrankungen, bei denen es sich zudem in beiden Fällen um eine primär chronische Polyarthriti- tis handelte. Chronische Entzündungen hatten 12 von 99 Patienten.

b) Diskussion:

Die Häufigkeit dieser Krankheiten beim Plasmocytom ist schwer zu beurteilen, weil die Kranken relativ alt sind. So kann die hohe Rate am Emphysem (10%) nicht als auffällig betrachtet werden. Dasselbe gilt für die Patienten mit Herzinsuffizienz. Auffällig hingegen bleiben die 5 Diabetes mellitus-Fälle bei 59 γ G hetero-Plasmocytomen, wenngleich auch hier das 50- bis 65-igste Lebensjahr als Maximum der Diabetes-Häufigkeit bekannt ist. Als Leberparenchymschäden fanden wir zwei Cirrhosen, die beide Folge von Alkoholabusus waren, sowie 7 Fälle von chronischer Hepatitis. Diese Zahl scheint bei nur 99 Fällen hoch; da dieses Leiden in den meisten Fällen schon vor dem Plasmocytom erworben worden ist, lässt sich keine Korrelation aufstellen. MEIJA schreibt von einer auffälligen Häufigkeit der Lebercirrhosen beim Plasmocytom. BAYRD und HECK fanden keine

Verbindung zwischen diesen beiden Krankheiten. Dieser Meinung kann man sich aufgrund dieser Arbeit anschliessen. Wirklich bedeutend scheint aber die Häufigkeit der das Plasmocytom begleitenden chronischen Entzündungen zu sein. Vor allem Bronchitiden, Tonsillitiden und Pyelonephritiden konnten wir dabei beobachten.

Häufige chronische Entzündungen erklären sich beim Plasmocytom deshalb, weil infolge der Mehrproduktion abnormer γ -Globuline die Synthese des normalen γ -Globulins behindert ist. Dies kann soweit gehen, dass sich ein Antikörpermangelsyndrom entwickelt (symptomatisches Antikörpermangelsyndrom), eine Kombination, die auch bei anderen Erkrankungen des lymphoretikulären Systemes, z.B. chronischer Lymphadenose, beobachtet werden kann. Eine besondere Beziehung zu rheumatischen Erkrankungen konnten wir nicht feststellen.

7. Plasmocytom und Familie:

a) Ergebnisse:

Die in der Familienanamnese angegebenen bösartigen Geschwülste bei Blutsverwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister) ergaben die in Tabelle 10 zusammengestellten Zahlen.

Von 89 befragten Patienten konnten 22 über Fälle von bösartigen Tumoren in der Familie berichten. Dies entspricht rund 25 %. Die weibliche Verwandtschaft stellte mit 16/89, also mit 18 % den überwiegenden Anteil an malignen Tumoren. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um Neoplasmen im Bereich des Unterleibes. Den höchsten Prozentsatz wiesen die 10 γ -G homo-Patienten auf, bei denen schon in 4 (=4%) Fällen bösartige Tumoren in der Familie aufgetreten sind. Bemerkenswert ist, dass

in keinem der befragten Fälle von Bence-Jones-Plasmocytom (9 Fälle) in der Verwandtschaft Erkrankungen an malignen Tumoren angegeben werden konnten.

	γ_G hetero	γ_G homo	γ_A	B γ P	Gesamt
Verwertbare Befunde	56	10	14	9	89
Maligne Tumoren bei weiblichen Verwandten	10 18%	4 40%	2 14%	-	16 18%
bei männlichen Verwandten	3 5%	-	3 21%	-	6 7%

Tabelle 10:

Anamnestiche Angaben über die Häufigkeit von malignen Tumoren in der Familie Plasmocytomkranker. (Verwandtschaft ersten Grades).

b) Diskussion:

Dass 25% der Befragten in der Familie andere bösartige Geschwülste angeben, spricht deutlich für die Anfälligkeit dieser Familien für verschiedene Arten von malignen Tumoren. In einem Falle hatte die Trägerin eines γ G hetero-Plasmocytoms bereits selbst ein Uterus-Carcinom, das, 6 Jahre bevor das Plasmocytom diagnostiziert worden ist, durch Uterusexstirpation entfernt worden war. Die Mutter dieser Patientin war an einem Magen-Carcinom verstorben. Der Vater der Mutter (der Grossvater der Patientin) erlag ebenfalls einem Carcinom, in diesem Falle einem Ösophagus-Carcinom. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bei Fällen gutartiger Paraproteinämien ebenfalls relativ häufig Carcinome gefunden werden (WALDENSTRÖM, 1964; RIVA, 1964; SCHEURLIN, 1966). In keinem Fall fanden wir in einer Familie mehrere Plasmocytomträger, und es sind auch nur ganz wenige Fälle in der Literatur bekannt, wo in einer Familie mehr als ein Fall von Plasmocytom auftrat (NADEAU, MAGALINI, STEFANINI). Auffällig bleibt hier die Tatsache, dass die weiblichen Verwandten drei mal mehr von solchen malignen Tumoren befallen wurden, ganz besonders eben die vier weiblichen Fälle bei den 10 γ G homo-Plasmocytom-Trägern.

B. KLINISCHE BEFUNDE
=====

In den folgenden Abschnitten werden die Befunde besprochen, die klinisch, röntgenologisch und biochemisch erhoben werden konnten.

1. Leber- und Milzbefund; Hauttumoren:

a) Ergebnisse:

Bei der Auswertung dieser Befunde ist zu beachten, dass häufig keine histologischen Befunde vorlagen, die eine sichere Aussage über die Plasmazell-Infiltration dieser Organe, bzw. von tastbaren Tumoren an der Haut gestattet hätten. In die Tabelle 11 wurden nur solche Fälle von Leber- und Milzvergrößerung aufgenommen, die nicht durch eine gleichzeitige Erkrankung des Leberparenchyms oder etwa durch eine Herzinsuffizienz erklärt werden konnten.

So fanden sich aus unserem Krankengut aus 94 verwertbaren Fällen bei 27 Patienten (29%) eine Lebervergrößerung. Auch alle Untergruppen lagen mit geringen Anweichungen im Bereich dieser prozentualen Häufigkeit. Für den Milzbefund ergaben sich ebenfalls 94 verwertbare Angaben, von denen 6 (ca. 6%) eine Splenomegalie ergaben. Hier seien, was die Untergruppen betrifft, die γ G homo- und die Bence-Jones-Plasmocytome hervorgehoben, die beide, im ersten Fall bei 10, im anderen bei 9 verwertbaren Angaben je ohne Milzvergrößerung blieben.

	Verwertbare Befunde	Vergrößerte Leber bzw. Milz
γ G hetero		
Leber	57	18 (32%)
Milz	56	4 (7%)
γ G homo		
Leber	10	2 (20%)
Milz	10	0 -
γ A		
Leber	17	5 (29%)
Milz	17	2 (12%)
BJP		
Leber	8	2 (25%)
Milz	9	0 -
"normal"		
Leber	2	0 -
Milz	2	0 -
Gesamt		
Leber	94	27 (29%)
Milz	94	6 (6%)

Tabelle 11: Vergrößerung von Leber und Milz und deren Häufigkeit
beim Plasmocytom.

b) Diskussion:

Nicht selten findet man bei Autopsiebefunden eine plasmacelluläre Infiltration dieser Organe (SAPHIR, WATSON). Insbesondere aber bei der Plasmazellenleukämie, bei der ROHR sie sogar als obligat bezeichnet. Die Literaturangaben über die Vergrößerung der beiden Organe sind jedoch sehr verschieden. So findet KANZOW bei 14 γ A-Fällen in 41% eine Leber- und in 8% eine Milzvergrößerung. Bei seinen 37 γ G-Plasmocytomen ergaben sich bei 45% eine Leber- und bei 9% eine Milzvergrößerung. SNAPPER fand bei 97 Patienten 40% Leber- und 23% Milzvergrößerungen. Van DOMMELEN sammelte 561 Literaturfälle und gab bei je 10% eine Vergrößerung an. Am ehesten stimmten die Werte über die Anzahl der Milzvergrößerungen überein, die ja, beachtet man die obigen Kriterien, m.E. wohl auch eine eindeutigere Aussagekraft besitzen. Auch hier sind die Untergruppen nicht durch solche gravierende Unterschiede gekennzeichnet, dass man darauf differentialdiagnostische Erwägungen aufbauen könnte.

Hauttumoren: (Vergl. Tab. 7)

Eine äussere Knotenbildung fand sich bei 15/90 Patienten (17%). Bei der Untersuchung ergab sich aber kein einheitliches Bild. Bei 10 Patienten handelte es sich um meist derbe, nicht verschiebliche, häufig auch schmerzhaft Vergrößerungen von Erbs- bis Apfelsinengrösse. Die Lokalisation war vorwiegend der Schädel und der Thorax. Bei fünf weiteren Patienten wurden Lymphdrüsenvergrößerungen gefunden. Bei einem dieser Patienten zeigte die Punktion einer Drüse plasmazelluläre Infiltration. Bei nur einem weiteren Patienten handelte es sich um mehrere, in der Lokalisation wechselnde Lymphdrüsenvergrößerungen. Bei

den restlichen Fällen waren es isolierte, einzelne Lymphdrüsenvergrößerungen in der Axilla und in der Supraclavikulargrube.

Auffallenderweise konnten wir in 13 Fällen Schilddrüsenvergrößerungen feststellen. Davon entfielen alleine 9 auf die γ G hetero-Plasmocytome. In allen Fällen handelte es sich um Befunde und nicht um anamnestische Angaben. Leider war aus dem Aktenmaterial nicht zu ersehen, ob es sich um euthyreote oder hypothyreote Schilddrüsenvergrößerungen handelte. Vergleichsweise kennt auch WALDENSTRÖM Patienten mit Schilddrüsenvergrößerung und einer γ -Globulin-Vermehrung.

2. Neurologischer Befund:

a) Ergebnisse:

Eine neurologische Symptomatik kann auf ein Plasmocytom hinweisen. Aus diesem Grunde haben wir diesen Befund in Tabelle 12 kurz charakterisiert und dem entsprechenden Röntgenbefund gegenübergestellt. Dabei ergeben sich zwei Gruppen. In der einen zeigte sich eine deutliche Beziehung zwischen dem neurologischen- und dem röntgenologischen Befund (in Tabelle 12 oben), in der anderen wurde diese vermisst.

Diese neurologische Symptomatik war keineswegs gleichartig, vielmehr handelte es sich um eine Vielzahl von Einzelsymptomen, wie z.B. Hyperästhesien, Hypästhesien, Anästhesien oder Parästhesien, aber auch Neuralgien und Paresen, als auch um Symptomengruppen umschriebener Syndrome, wie z.B. Querschnittssyndrome. Zusammengefasst wurden diese Einzelsymptome in Sensibilitätsstörungen, motorische Ausfälle und Blasen-Mastdarmstörungen, (hierbei handelte es sich in allen Fällen um Inkontinenzzer-

scheinungen).

Aus dieser Zusammenstellung ergab sich folgendes (vergl. Tabelle 12): Von 86 verwertbaren Angaben konnte bei 18 (21%) ein neurologischer Befund festgestellt werden. Davon entfielen auf die γ G hetero-Fälle 10/51 (20%), auf die γ G homo-Fälle 4/11 (36%), auf die γ A-Fälle 2/15 (13%) und auf die Bence-Jones-Plasmocytome 2/9 (22%).

Die oben angedeuteten Symptome verteilten sich bis zu einem gewissen Grade recht charakteristisch über die Körperregionen. Vor allem die untere Körperpartie war besonders betroffen. So finden sich bei 11/86 Patienten eine Sensibilitätsstörung der Beine; Rumpf und Arme waren mit je 6/86, bzw. 7 % um knapp die Hälfte weniger beteiligt.

Auch die motorischen Lähmungen fanden sich in der Mehrzahl an den Beinen (5/86, 6%). Dabei sei erwähnt, dass in drei Fällen es sich um Querschnittssyndrome gehandelt hat. Im Rahmen dieser Syndrome wurden auch die Blasen-Mastdarmstörungen gefunden. In einem Falle allerdings lag eine isolierte Blasenstörung vor bei Spontanfrakturen des ersten und zweiten Lendenwirbelkörpers. Sonstige motorische Ausfälle fanden sich am Arm. Bei einem Fall handelte es sich um eine linksseitige Parese bei frakturiertem 3. Halswirbelkörper. Bei dem anderen Fall um eine unerklärliche, ebenfalls linksseitige Armparese bei röntgenologisch nur angedeuteter Osteoporose der Halswirbelsäule.

Betrachtet man vergleichsweise die Untergruppen, so muss gesagt werden, dass im grossen Ganzen keine wesentlichen Differenzen aufzufinden waren. Dies mag gerade in diesem Falle auf die sehr geringen Zahlen der verwertbaren Fälle zurückzuführen sein. So fällt es schwer, darüber zu urteilen, ob im Falle

der Bence-Jones-Plasmocytome und der γ A-Plasmocytome tatsächlich, bei nur je zwei Patienten mit neurologischer Symptomatik, eine effektiv geringere Tendenz zu diesen Befunden besteht.

b) Diskussion:

Die häufigsten Ursachen für neurologische Komplikationen beim Plasmocytom dürften sein 1. Kompression des Rückenmarkes und 2. Kompression der Nervenwurzeln. Trotzdem kann damit nicht in jedem Falle eine Erklärung dieser neurologischen Befunde gegeben werden, da trotz sorgfältiger röntgenologischer Untersuchungen in nur etwa der Hälfte aller Fälle die oben aufgeführten Erklärungen als wahrscheinlich gelten können. Ob die Ursache vielleicht, wie WALDENSTRÖM, sowie auch WUHRMANN angedeutet haben, in den abnormen und viscösen Paraproteinen selbst zu suchen ist, muss dahingestellt bleiben. Auch über die Häufigkeit der neurologischen Symptome findet man in der Literatur keine einheitlichen Angaben. So gibt das STUDY COMMITTEE of the MIDWEST COOPERATIVE CHEMOTHERAPY GROUP in einer Veröffentlichung von 1964 8/154 Fällen (= 5%) an, BAYRD und HECK finden bei 14% ihres Krankengutes Wurzelschmerzen und Paraplegien, SNAPPER sogar bei 40% neurologische Symptome. Dabei hatten 7 Patienten Kompressionen an der Wirbelsäule. Unsere Untersuchungen ergaben 21% mit den entsprechenden Ausfällen, die oben und in Tabelle 12 angegeben sind.

Untergruppe	Sensibilitätsstörungen			Motorische Ausfälle			Blasen-Mastdarmsstörungen	Röntgenologische Veränderungen		
	Rumpf	Arme	Beine	Arme	Beine			Frakturen	Osteolytische Herde	Osteoporose
y G hetero	-	-	-	-	-		ja	L 1 u.2	-	Thorax, WS, Becken
y G hetero	Hyperästhesie	-	Anästhesie	-	Paraparese		ja	8. BWK	-	-
y G hetero	-	-	Parästhesien am Ik. Fuss	-	-		-	Deckplatten-eindruch von L1-L3	BWS	Thorax, WS
y G homo	-	-	-	-	-		ja	Rippen, 5. HWK	Generalis. V.a. LWS	WS
y G homo	Hyperästhesie bei L3-4	-	-	-	-		-	-	Generalisiert	-
y G homo	Hyperästhesie ab Th ₂	-	-	-	-		1	3. BWK	-	-
y A	Parästhesien	Parästhesien	Anästhesie	-	Paraparese lks.		ja	ja	(Spondylolysis def. gravis)	WS
BJP	-	-	Hyperästhesie des re. Fusses	-	-		-	7. u. 9. Rippe	Thorax, Becken	BWS, LWS, Becken, Ik. Hand, Ik. Fuss
BJP	-	-	Parästhesien an den Fussrändern.	-	-		-	5. BWK	9. BWK, Ik. Sitzbein	-
y A	-	Parästhesien i. B. des N. medianus	-	-	-		-	-	-	allgemein, ausgeprägt.
y G hetero	-	-	-	-	re. Bein zeitweise paretisch		-	Deckplatten-eindrüche bei BWK 7, 8, 12	BWS	Thorax, LWS, Becken
y G hetero	Allgem. Hypästhesie!	-	-	-	-		-	-	-	WS (ausgeprägt)
y G hetero	-	-	Neuralgien	-	-		-	6. BWK	Generalisiert	WS
y G hetero	-	Parästhesien	-	-	-		-	-	-	LWS
y G hetero	-	Parästhesien	Ik. Arm paretisch	-	-		1	1	Deckplatten-eindr. BWK 12, LWS 1	Generalisiert
y G hetero	Gürtelform-Hyperästhesie zw. 5. BWK u. 2. LW.	-	Parästhesie der Fusssole	-	-		-	-	-	-
y G hetero	-	-	Parästhesien	-	Paraparese		-	-	BWS, LWS	-
Summen										
18/86 21%	6 7%	6 7%	11 13%	2 2%	5 6%		4 5%	3 3,2%		
y G hetero	3/51 6%	3/51 6%	8/51 16%	1/51 2%	3/51 6%		2/51 4%	1/51 10/51 20%		
y G homo	2/11 18%	1/11 9%	-	1/11 9%	1/11 9%		1/11	1/11 4/11 36%		
y A	1/15 7%	2/15 13%	1/15	-	1/15		1/15	1/15 2/15 13%		
BJP	-	-	2/9 22%	-	-		-	2/9 22%		

Tabelle 12:

Neurologischer Befund und entsprechende röntgenologische Befunde beim Plasmoeytom bzw. seinen immunologischen Untergruppen. Im oberen Teil der Tabelle sind diejenigen Fälle zusammengefasst, bei denen diese Beziehung direkt zwischen dem neurologischen Befund und den Skeletveränderungen besteht.

Zwei Sonderfälle seien noch erwähnt. Bei einem Patienten mit einem Plasmocytomherd in der rechten Mandibula entwickelte sich eine Geschmacksanomalie, durch die ihm Speisen wie geräuchert erschienen. Bei dem zweiten Fall fanden sich pathogenetisch ungeklärte, kurzdauernde Ohnmachtsanfälle, nach denen stets Krämpfe in Armen und Beinen folgten. Etwas ähnliches hatte der Patient vor der Erkrankung niemals erlebt.

5. Röntgenbefund:

a) Ergebnisse:

Der Bedeutung entsprechend, die der Röntgenbefund für die Diagnose Plasmocytom besitzt, haben wir nicht nur die genaue Verteilung der verschiedenen röntgenologischen Befunde auf die einzelnen Gebiete des Skelettes untersucht, sondern auch versucht herauszufinden, ob sich hier eine klinisch verwertbare Differenzierung zwischen den einzelnen immunologischen Untergruppen herausarbeiten lässt.

Eine Zusammenfassung aller Befunde enthält Tabelle 13; in Bezug auf die Ergebnisse bei den Untergruppen sei auf die Tabelle 14 verwiesen.

Dem klassischen Röntgenerscheinungsbild des Plasmocytoms mit multiplen, ausgestanzten Schädigungen, kombiniert mit osteoporotischen Veränderungen entsprechend, haben wir die Angaben über Osteolyse und Osteoporose gesammelt und die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Skelettregionen berechnet. Auch die röntgenologischen Beobachtungen von Spontanfrakturen wurden mitberücksichtigt.

	Osteolyse	Gesamt	Osteoporose	Gesamt	Spontanfrakturen +)
Schädel (86†+)	43 50%	43 50%	17 20%	17 20%	- -
Thorax (87)		27 31%		23 26%	
Rippen	23 26%		20 23%		18 21%
Sternum	11 13%		15 17%		1 1%
Schultergürtel	19 22%		8 9%		1 1%
Wirbelsäule		31 37%		45 54%	
HWS (84)	9 11%		33 39%		2 2%
BWS	24 29%		38 45%		21 25%
LWS	16 19%		41 49%		20 24%
Becken (73)	28 38%	28 38%	29 40%	29 40%	2 3%
Extremitäten (61)		30 49%		11 18%	
Femur	23 38%		6 10%		4 7%
Unterschenkel	6 10%		1 2%		- -
Humerus	12 20%		5 8%		3 5%
Hand-u.Fuss	1 2%		4 7%		- -
Gesamt (99)		83 84%		84 85%	24/85 28%

Tabelle 13: Röntgenbefund (Osteolytische Herde, Osteoporose und Spontanfrakturen) beim Plasmocytom.

(Zu beachten ist, dass nicht in jedem Falle, d.h. bei jedem Patienten von allen Skelettabschnitten ein Röntgenbild angefertigt worden ist, so dass die Zahl der untersuchten Patienten, die in Klammern hinter den übergeordneten Skelettbereichen angegeben ist, oft unterschiedlich ist.

So ergibt sich für die prozentualen Anteile in jedem Fall ein anderer Grundwert, welcher ja als 100% zu gelten hat).

+) Aus Anamnese und Krankheitsverlauf

++) Zahl der untersuchten Patienten

1. Osteolyse

In 84% unseres verwertbaren Krankengutes (83/99) fanden sich osteolytische Herde. Nach der Zahl der Aufnahmen, die von einer bestimmten Skelettregion gemacht worden sind, bezogen auf alle unsere Patienten (99), lässt sich ableiten, in welchen Regionen osteolytische Herde am häufigsten vermutet worden sind. So wurde am meisten nach Osteolyse am Schädel gesucht. 86 Patienten wurde daraufhin der Schädel geröntgt, 43 hatten einen positiven Befund (50%).

Von 87 Patienten wurde eine Thoraxaufnahme gemacht. 27 = 31% wiesen Herde auf. 23-mal (26%) waren die Rippen beteiligt, 11-mal (13%) das Sternum und 19-mal (22%) der Schultergürtel. Bei 84 Patienten wurde die Wirbelsäule geröntgt, auf 31 Aufnahmen (37%) waren osteolytische Herde zu erkennen. Betroffen war vor allem die BWS (29%). Die LWS und die HWS waren mit 19%, bzw. 11% nicht so häufig befallen. 73 Beckenaufnahmen erbrachten 28-mal osteolytische Herde (38%). Unter 61 Extremitätenaufnahmen zeigten 30 (49%) osteolytische Herde. Die Oberschenkelknochen waren 23-mal befallen (38%), die Oberarmknochen bei 12 Patienten (20%). Die Unterschenkelknochen ergaben 6 positive Befunde (10%), das Hand- und Fusskelett einen (ca.2%). Wie diese Verteilung bei den vier angegebenen Untergruppen aussieht, soll im Einzelfall die Tabelle 14 zeigen. Die auffallendsten Punkte seien aber doch herausgegriffen. Graphische Darstellungen veranschaulichen das sehr grosse Material im Rahmen der Diskussion zu diesem Kapitel.

a) Schädel: $\sqrt{}$ G homo-Plasmocytome wiesen in allen 7 verwertbaren Fällen osteolytische Befunde auf.

- b) Thorax: Keiner der 15 γ A-Plasmocytom-Träger hatte osteolytische Herde in diesem Bereich. Dagegen fanden sich wieder bei den γ G homo-Plasmocytomen (10 Fälle), bei einem durchschnittlichen Befall dieser Gegend von rund 31%, Werte die bei den Rippen 50%, im Schultergürtelbereich 40% ausmachten.
- c) Wirbelsäule: Auch hier finden sich ähnliche Verhältnisse zwischen diesen beiden Untergruppen. 14 γ A-Fälle hatten keine Herde an der HWS und der LWS, 2 Fälle wiesen typische Veränderungen an der BWS auf. Von den verwertbaren 8 γ G homo-Fällen hatten 5 (63%) an der HWS, 5 an der BWS und 4 (50%) an der LWS osteolytische Herde, was bei einem durchschnittlichen Befall der Wirbelsäule mit ca. 37% doch beachtlich erscheint.
- d) Extremitäten: Oberarm- und Oberschenkelknochen waren in den Fällen mit Bence-Jones- und γ G homo-Plasmocytom auffällig vermehrt betroffen. (BJP: Femur: $4/6 = 62\%$;
 γ G ho. Femur: $4/7 = 67\%$;
Humerus: $3/7 = 50\%$.)
- e) Becken: Das Gesamtergebnis ergab ja hier zu 38% osteolytische Herde. Die BJP zeigen hier eine 63%-ige Beteiligung ($5/8$), die γ G ho.-Pl. sogar 71% ($5/7$). Dazu im Gegensatz stehen die γ A-Plasmocytome, bei denen wir eine 11%-ige Beteiligung ($1/9$) finden konnten.

2. Osteoporose:

Eine ausgeprägte Osteoporose fand sich bei 84/99 (85%) unserer Patienten. Vor allem schien hier die Wirbelsäule betroffen zu

sein. Bei 41/84 (49%) die Lendenwirbelsäule, bei 38/84 (45%) die Brustwirbelsäule und bei 33/84 (39%) die Halswirbelsäule. Auch das Becken blieb mit 40% (d.h. 29/73) nur wenig zurück. Alle anderen Skeletteile waren sehr viel weniger beteiligt. So mit 20% (17/86) der Schädel, im Thoraxbereich die Rippen mit 23% (20/87), das Sternum mit 17% (15/87) und der Schultergürtel schon nur noch mit 9% (8/87). Entsprechend weniger auch die Extremitäten. Femur: 6/61, ca. 10%; Humerus: 5/61; ca. 8%; Hand- und Fusskelett: 4/61, ca. 7%; Unterschenkelknochen: 1/61, knapp 2%.

Das Auftreten der osteoporotischen Schäden in Bezug auf die Plasmocytom-Untergruppen ist ebenfalls am übersichtlichsten in Tabelle 14 zu finden.

Auch hier seien nur die wesentlichsten Punkte genannt:

Überdurchschnittlich häufige Osteoporose beim Bence-Jones-Plasmocytom im Bereich von Schultergürtel, BWS, LWS, der Oberarm- und Unterschenkelknochen.

Dasselbe gilt für das γ A-Plasmocytom im Bereiche des Schädels und der Halswirbelsäule.

3. Spontanfrakturen:

Im Gegensatz zu dem Kapitel "Art der Beschwerden" sind hier nicht nur die beim Aufnahmebefund und aus der Anamnese bekannten pathologischen Frakturen, sondern auch die während des gesamten, überblickbaren Krankheitsverlaufes aufgetretenen Spontanfrakturen zusammengestellt worden.

24/85 Patienten (28%) hatten im Laufe ihrer Krankheit eine pathologische Fraktur. Die unteren Wirbelsäulenpartien (BWS: 21 Patienten = 25%; LWS: 20 Patienten = 24%) machten zusammen mit den Rippen (18 Patienten = 21%) den Hauptanteil aus. Der Oberschen-

kelknochen war 4-mal frakturiert, was einem Anteil von 7% entspricht. Alle anderen Skeletteile waren nur mit ganz geringem oder gar keinem Prozentsatz beteiligt (s. Tabelle 14). Bei der Betrachtung der Untergruppen ist wiederum die auffällig geringe Spontanfrakturneigung beim γ A-Plasmocytom beachtenswert. Lediglich das häufigste Frakturgebiet, die untere Brustwirbelsäule, war ebenfalls in durchschnittlicher Häufigkeit betroffen worden. Auch zu erwähnen sind die vermehrten Rippensponanfrakturen beim Bence-Jones-Plasmocytom (5/9=55%) und beim γ G homo-Plasmocytom (4/10=40%).

Zusammenfassend fand sich bei unseren geröntgten Patienten in 93% (92/99) der Fälle ein positiver Befund, dh. osteolytische Herde, oder/und ausgeprägte Osteoporose oder/und pathologische Frakturen. Bei 38 Patienten fand sich gleichzeitig eine Osteoporose und osteolytische Herde. 7 Patienten, davon 3 γ G hetero-Fälle und 4 γ A-Fälle (beinahe ein Viertel aller γ A-Patienten!) hatten weder eine Osteoporose, noch osteolytische Herde, noch eine nachweisbare Fraktur, die auf die Krankheit zurückzuführen gewesen wäre.

		Osteolyse		Osteoporose		Spontanfrakturen		
=====								
1. Schädel								
(57 √ G hetero)	√ G hetero	24	42%	10	17,5%	-	-	
(13 √ A)	√ A	6	46%	4	31 %	-	-	
(9 BJP)	BJP	6	62%	2	22 %	-	-	
(7 √ G homo)	√ G homo	7	100%	1	14 %	-	-	
=====								
2. Thorax								
(53 √ G hetero) Rippen	√ G hetero	14	26%	12	23 %	9	17%	
(15 √ A)	√ A	-	-	4	27 %	-	-	
(9 BJP)	BJP	4	44%	2	29 %	5	55%	
(10 √ G homo)	√ G homo	5	50%	2	20 %	4	40%	
Sternum		√ G hetero	8	15%	9	17 %	1	2%
		√ A	-	-	2	13 %	-	-
		BJP	2	22%	2	22 %	-	-
		√ G homo	1	10%	2	20 %	-	-
Schultergürtel		√ G hetero	12	23%	3	6 %	-	-
		√ A	-	-	1	7 %	-	-
		BJP	3	33%	2	22 %	1	11%
		√ G homo	4	40%	2	20%	-	-
=====								
3. Wirbelsäule								
(54 √ G hetero) HWS	√ G hetero	4	7%	21	39 %	-	-	
(14 √ A)	√ A	-	-	7	50 %	-	-	
(8 BJP)	BJP	-	-	2	25 %	-	-	
(8 √ G homo)	√ G homo	5	63%	3	38 %	2	25%	
BWS		√ G hetero	15	28%	23	43 %	13	24%
		√ A	2	14%	7	50 %	4	28%
		BJP	2	25%	5	62 %	3	38%
		√ G homo	5	63%	3	38 %	1	12%
LWS		√ G hetero	11	20%	26	48 %	15	28%
		√ A	-	-	7	50 %	3	21%
		BJP	1	12%	5	62 %	-	-
		√ G homo	4	50%	3	38 %	2	25%

Extremitäten und Becken siehe nächste Seite!

Fortsetzung der Tabelle 14

Fortsetzung der Tabelle 14

		Osteolyse		Osteoporose		Spontanfrakturen	
=====							
4. Extremitäten Femur							
(40 γ G hetero) a) Bein	γ G hetero	13	32%	3	7%	2	5%
(8 γ A)	γ A	2	25%	1	12,5%	-	-
(6 BJP)	BJP	4	62%	2	33%	1	17%
(7 γ G homo)	γ G homo	4	67%	-	-	1	17%
=====							
Unterschenkelknochen							
	γ G hetero	4	10%	1	2%	-	-
	γ A	-	-	-	-	-	-
	BJP	2	33%	-	-	-	-
	γ G homo	-	-	-	-	-	-
=====							
b) Arm Humerus							
	γ G hetero	8	20%	3	7%	2	5%
	γ A	-	-	1	12,5%	-	-
	BJP	1	17%	1	17%	-	-
	γ G homo	3	50%	-	-	1	17%
=====							
Hand und Fuss							
	γ G hetero	1	2%	3	7%	-	-
	γ A	-	-	1	12,5%	-	-
	BJP	-	-	-	-	-	-
	γ G homo	-	-	-	-	-	-
=====							
5. Becken							
(49 γ G hetero)	γ G hetero	17	35%	19	39%	2	4%
(9 γ A)	γ A	1	11%	4	45%	-	-
(8 BJP)	BJP	5	63%	3	37%	-	-
(7 γ G homo)	γ G homo	5	71%	3	43%	-	-
=====							

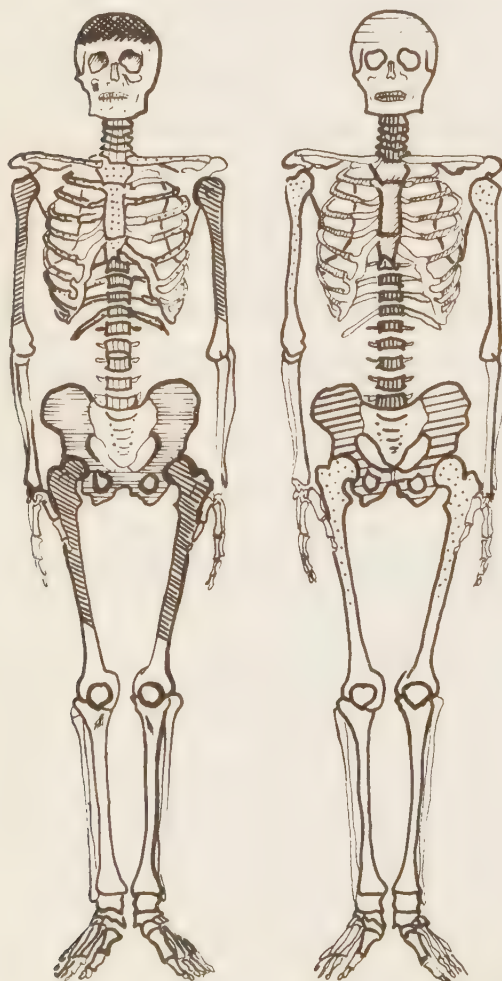
Tabelle 14: Röntgenbefund (osteolytische Herde, Osteoporose, Spontanfrakturen) bei den einzelnen immunologischen Untergruppen des Plasmocytoms unter Berücksichtigung der einzelnen Skelettregionen. (In Klammern die Anzahl der geröntgten Patienten)

b) Diskussion:

93% unserer Plasmocytomkranken hatten einen röntgenologisch fassbaren spezifischen Befund. Diese Zahl spricht für die Bedeutung des Röntgenbefundes bei der Diagnose, wenngleich zu berücksichtigen ist, dass sich hinter dieser Zahl die Summe aller durchgeführten Röntgenuntersuchungen verbirgt. Trotzdem ist der Frage nachzugehen, ob es notwendig ist, den Patienten jeweils einer umfangreichen Röntgenuntersuchung zu unterziehen. Es entspricht der praktischen Erfahrung, dass zunächst einmal jene Region geröntgt wird, in welcher der Patient seine Beschwerden lokalisiert. Oft findet man dann eine starke Osteoporose, also die diffusen, unbestimmten Veränderungen, die dem Patienten Schmerzen verursachen und nicht die typischen, wie ausgestanzt wirkenden Destruktionsherde. Osteoporotische Herde allein können aber nicht immer ein Hinweis auf ein Plasmocytom sein, da ja in dem Alter, in dem diese Krankheit vor allem auftritt, die senile und postklimakterische Osteoporose schon eine bedeutsame Rolle spielen. Auch wir haben nur solche Befunde verwertet, bei denen es hinreichend wahrscheinlich war, dass die osteoporotischen Veränderungen zumindest wesentlich auf das Plasmocytom zurückzuführen waren. Für den Röntgenologen stellt sich die Frage, in welchen Skeletteilen am wahrscheinlichsten der typische Befund zu erwarten ist.

Wie aus den Ergebnissen unserer Erhebungen zu entnehmen ist, wurde häufig der Schädel geröntgt, der auch bei uns in 50% der Fälle typische osteolytische Herde zeigte. Etwa gleich häufig wurde der Thorax geröntgt (meist die übliche Routineuntersuchung), dann die Wirbelsäule, das Becken und am seltensten die Extremitäten.

Wir können jedoch aus unseren Befunden ableiten, dass osteolytische Herde fast in der umgekehrten Häufigkeit auftreten, nämlich bei 50% im Schädel, 49% in den Extremitäten, 38% im Beckenknochen, 37% in der Wirbelsäule und nur in 31% am Thorax. Diese Daten sind insofern miteinander vergleichbar, als die Zahl der untersuchten Patienten in jeder Gruppe etwa gleich gross war. Auf Figur 1 und 2 haben wir die Häufigkeit der osteolytischen Herde nochmals graphisch dargestellt.



Figur 1

Figur 2

Osteolyti-
sche Herde

Osteoporose

beim Plasmocytom

Die Häufigkeit der Beteiligung der einzelnen Skelettregionen entspricht der Dichte der Schraffierung. Die geringste Beteiligung ist durch Punktung gekennzeichnet. (Vergl. Tabelle 15)

Mit osteoporotischen Veränderungen lagen die Wirbelsäule und das Becken ganz im Vordergrund durch einen Befall von 54% bzw. 40%, bei einer Gesamtzahl von 84 bzw. 73 untersuchten Fällen. Hier sei noch einmal auf die Altersosteoporose hingewiesen, die häufig diese Regionen befällt und somit sicher einen gewissen Anteil an diesen hohen Prozentsätzen hat. Trotzdem kann angesichts der Häufigkeit von 85% der wesentliche Anteil der spezifischen Osteoporose nicht übersehen werden. SANDKÜHLER empfiehlt sogar, nicht jede ganz geklärte Knochenerkrankung, besonders die allgemeine Osteoporose, als Anlass für die Suche nach einem Plasmocytom zu nehmen.

Vergleicht man Angaben anderer Autoren (s. auch die Beispiele in Tabelle 15), so ergibt sich Übereinstimmung darüber, dass der Schädel die häufigsten röntgenologischen Veränderungen aufweist. Trotzdem kann man nicht von einer spezifischen Symptomatik sprechen, da im wesentlichen doch nicht viel mehr als die Hälfte der Patienten solche Veränderungen aufweisen. Werden aber noch Aufnahmen von den langen Röhrenknochen und dem Becken gemacht, werden in über 84% der Fälle typische Veränderungen gefunden werden können.

	eigene Beobachtungen		1.	2.	3. Lyse Porose	
	Lyse	Porose				
Schädel	50%	20%	72%	60%		
Thorax	31%	26%	70%	72%		
WS	37%	54%	53%	50% (Porose)		
Becken	38%	40%		25%		
Extremitäten	49%	18%		40%		
Gesamt	84%	85%			68%	35%

Tabelle 15:

Osteolytische Herde und Osteoporose im Röntgenbefund des Plasmocytoms und deren Häufigkeit. Man beachte den relativ häufigen Befall der Extremitäten und des Beckens und den vergleichsweise geringeren Befall des Thorax mit osteolytischen Herden.

1. BAYRD/HECK

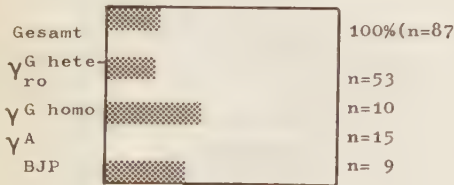
2. MEIJA

3. KENNY/MOLONEY

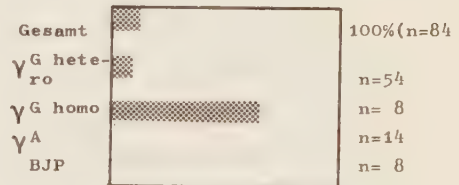
Sehr interessant ist die Betrachtung des Röntgenbefundes bei den immunologischen Untergruppen. Zwei Plasmocytomarten stechen hier besonders hervor.

Erstens die γ A-Plasmocytome mit beinahe seltenen osteolytischen Herden und zweitens die γ G-homo Plasmocytome mit enorm häufigem Osteolysebefall. So fand man röntgenologisch bei 15 γ A-Plasmocytomen keinen einzigen Befund im Bereich des knöchernen Thorax und nur bei zwei Patienten einen Befund in der gesamten Wirbelsäule. Einen Überblick mögen die folgenden graphischen Darstellungen über die osteolytischen Herde im Bereich des Thorax und der Wirbelsäule geben.

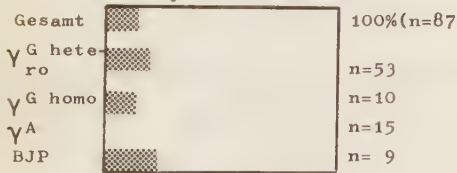
Osteolyse des Schultergürtels



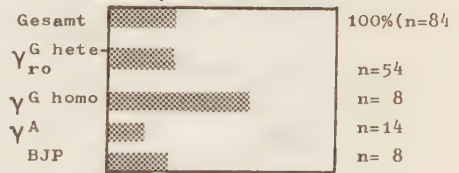
Osteolyse der HWS



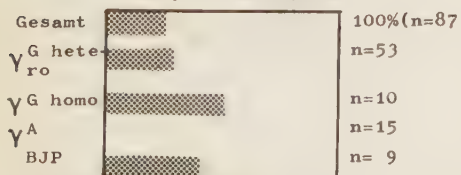
Osteolyse des Sternums



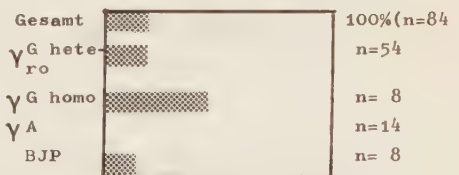
Osteolyse der BWS



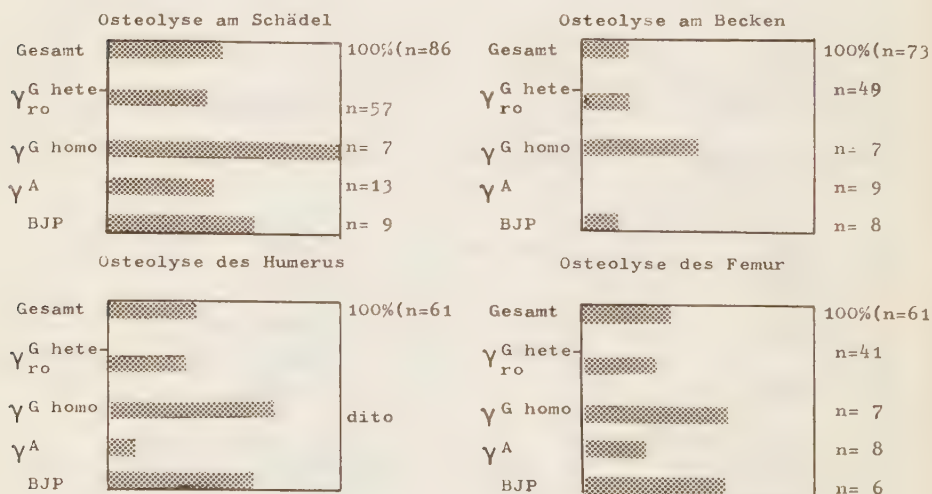
Osteolyse der Rippen



Osteolyse der LWS



Wie diese Abbildung zeigt, fällt die überdurchschnittliche Häufigkeit an osteolytischen Herden beim γ^G -homo-Plasmocytom auf. Besonders erwähnt werden muss der Befall der Halswirbelsäule bei diesem Plasmocytomtyp, wo 5 von 8 untersuchten Patienten einen positiven Befund hatten (=63%). Eine Ausnahme macht lediglich das Sternum. Auch die Bence-Jones-Plasmocytome haben eine hohe prozentuale Beteiligung im Bereich des Thorax. Doch nicht nur in den eben aufgeführten Skelettabschnitten ist die ange-deutete Differenz zwischen diesen beiden Plasmocytom-Untergruppen charakteristisch, sondern auch in allen übrigen Regionen, wie aus Tabelle 14 und auch aus den nebenstehenden Abbildungen zu er-sehen ist.

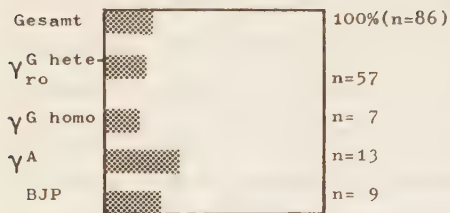


Besonders eindrucksvoll ist, dass bei allen 7 geröntgten γ^G -homo-Plasmocytomen das typische Bild des "Schrotschusschädels" gefunden wurde. Auch die Verhältnisse des Beckens und der langen

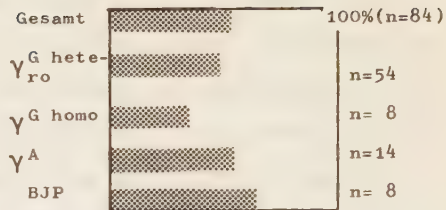
Röhrenknochen sind ähnlich: Überdurchschnittliche Häufigkeit bei den γ G-homo-Plasmocytomen und geringe Beteiligung der γ A-Fälle. Betonenswert auch hier die Bence-Jones Plasmocytome mit stets über dem Durchschnitt liegenden Werten. Das gleichmässigste Bild gibt ohne Zweifel das γ G-hetero-Plasmocytom ab, welches in allen Skelettregionen osteolytische Herde aufweist. Betrachtet man nun die osteoporotischen Veränderungen für sich, so ergibt sich die erstaunliche Tatsache, dass hier die γ A-Patienten in höherem Prozentsatz positive Befunde aufwiesen, als die γ G-homo-Patienten. Generalisierte Osteoporosen zeigten auch auffällig häufig die Bence-Jones-Plasmocytome. Auch hier gibt wieder das γ G-hetero-Plasmocytom das gleichmässigste Bild ab. Zur besseren Übersicht sei auch zum osteoporotischen Befund auf die folgenden Abbildungen verwiesen.

Wie auch bei den eben besprochenen röntgenologischen Veränderungen kann man bei den γ G-hetero-Plasmocytomen auch in praktisch allen Skeletteilen eine pathologische Fraktur erwarten. Dazu im Gegensatz steht das γ A-Plasmocytom, bei denen wir ja anamnestisch keine Spontanfrakturen gesehen haben. Auch während des überblickbaren Krankheitsverlaufes stellten sich nur im Bereich der unteren Wirbelsäule bei 5 Patienten Wirbelzusammenbrüche ein. Sonst konnten wir nirgendwo im Skelettsystem Frakturen beobachten. Ein ähnliches Ergebnis teilt auch KANZOW mit; er fand bei 18% seiner γ G-Plasmocytome und bei keinem seiner γ A-Plasmocytome zum Zeitpunkt der Diagnose pathologische Frakturen. Aber auch hier verschob sich das Bild während des Krankheitsverlaufes insofern, als 28% der γ G-Patienten und nun 16% der γ A-Patienten solche Frakturen bekommen hatten.

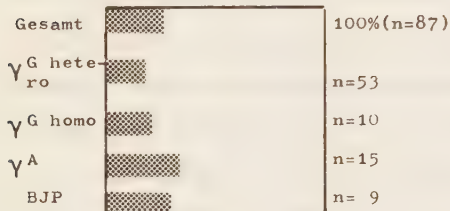
Osteoporose des Schädels



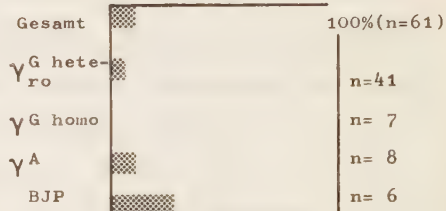
Osteoporose der LWS



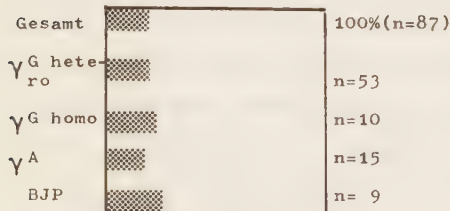
Osteoporose der Rippen



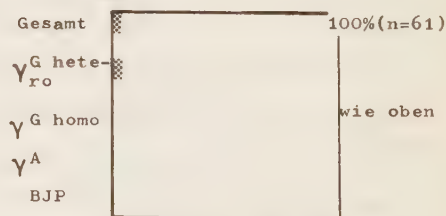
Osteoporose des Femur



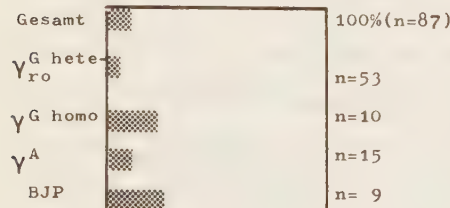
Osteoporose des Sternums



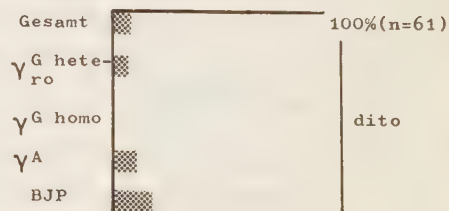
Osteoporose der Unterschenkelknochen



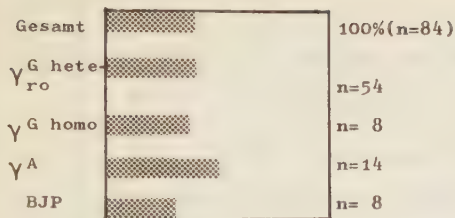
Osteoporose des Schultergürtels



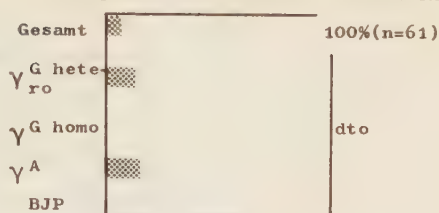
Osteoporose des Humerus



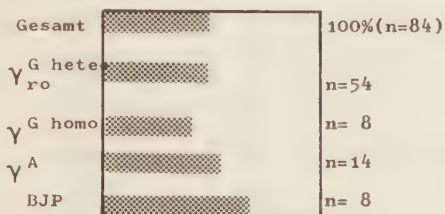
Osteoporose der HWS



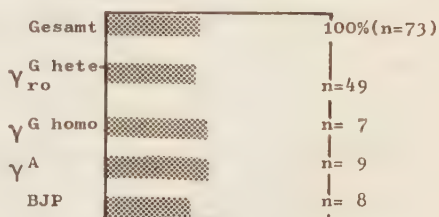
Osteoporose von Hand- und Fussknochen



Osteoporose der BWS



Osteoporose am Becken



Aufgrund dieser Ergebnisse besteht kein Zweifel, dass durchaus auffallende Unterschiede im Röntgenbefund bei den einzelnen Plasmacytom-Typen bestehen. Herausragen die γ A-Plasmacytome mit geringer röntgenologisch erfassbarer Knochenbeteiligung und seltenen Spontanfrakturen sowie die γ G-homo-Plasmacytome, welche eine grosse Neigung zu einer generalisierten Knochenbeteiligung aufweisen.

4. Serum-Calcium und Serum-Phosphor:

a) Ergebnisse:

Bei 59 Patienten konnten wir die Serum-Ca-Werte, bei 32 Patienten die Serum-P-Werte durchsehen. 31 Plasmacytomkranke wurden gleich-

zeitig auf Serum-Ca- und Serum-P-Werte untersucht. Die Normalwerte waren für Serum-Ca bei 4,1 bis 5,8 mval/l und für Serum-P bei 1,47 bis 2,35 mval/l anzusetzen. Im Bereich dieser normalen Grenzen lagen von den oben angegebenen Patienten

1. für Serum-Ca 30 Patienten (51%)
2. für Serum-P 14 Patienten (44%).

Hypercalciämie fanden wir bei 5 Patienten (8%), Hypocalciämie bei 24 Patienten (41%). Umgekehrt lagen die Verhältnisse beim Serum-Phosphor. Hyperphosphatämie: 16 Patienten (50%), Hypophosphatämie: 2 Patienten (6%). Eine Konstellation wie beim sekundären Hyperparathyreoidismus zeigte keiner unserer Patienten, hingegen 11 eine solche wie beim chronischen Hypoparathyreoidismus, also Hypocalciämie und Hyperphosphatämie.

Vergleicht man, wie auch Tabelle 16 zeigt, das Verhalten dieser Werte beim Bence-Jones-Plasmocytom und den zusammengefassten restlichen Plasmocytom-Typen (γ G-homo γ G-hetero- γ A-Plasmocytome), so stellt man einerseits fest, dass von 10 Bence-Jones-Plasmocytom-Fällen 5 eine Hypocalciämie hatten (50%), von den 49 restlichen Plasmocytomen 19 (39%) Serum-Calcium-Werte unter der Norm hatten, aber andererseits auch, dass die Bence-Jones-Plasmocytome mit 2 Fällen (20%) auch prozentual mehr Hypercalciämien aufweisen, als die übrige Gruppe, bei der 3 Fälle von 49 überhohe Werte von Serum-Calcium hatten (= 6%).

	Werte unter der Norm		Normalwerte		Werte über der Norm	
	Calcium	Phosphor	Calcium	Phosphor	Calcium	Phosphor
Normalwerte			4, 1-5,8 mval/l	1, 47-2,35		
BJP	5	-	3	1	2	2
Ca:n=10	=50%	-	=30%	-	=20%	
P :n= 3						
Restliche Pl.- Typen	19	2	27	13	3	14
Ca:n=49	=39%	=7%	=55%	=45%	=6%	=48%
P :n=29						
Summe	24	2	30	14	5	16
Ca:n=59	=41%	=6%	=51%	=44%	=8%	=50%
P :n=22						

Tabelle 16: Serum-Calcium und Serum-Phosphor beim Plasmocytom.
Gegenüberstellung der Zahl der Fälle mit unter-,
normalen- und übernormalen Werten beim Bence-Jones-
Plasmocytom und den restlichen Plasmocytom-Typen.
(γ G homo- γ G-hetero- γ A-Plasmocytome).

b) Diskussion:

Die Höhe des Serumcalciumspiegels hängt einerseits ab von der Zusammensetzung des Serums, andererseits von der Bilanz aus Calciumzufuhr zum Serum und Calciumverlust aus dem Serum. Im Gegensatz zu anderen Autoren (SCHMUZIGER, FLURY; CARSON, ACKERMANN, MALTBY; BAYRD, HECK), die bei 20% bis 50% ihrer Plasmocytompatienten eine Hypercalciämie feststellten, fanden wir nur bei 5 von 59 Kranken den Ca-Spiegel im Serum erhöht (8%).

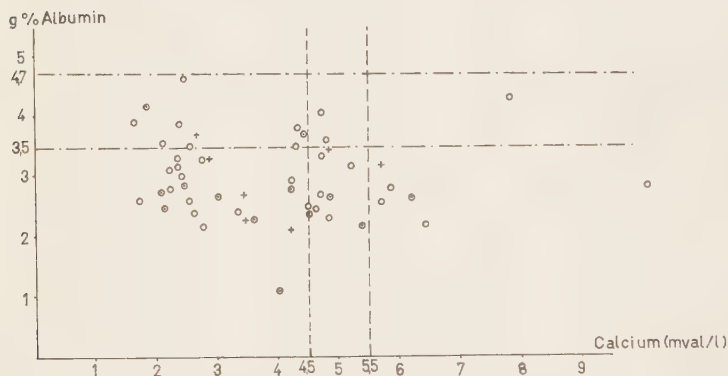


Abb. 4 Beziehung zwischen Serum-Ca und Serum-Albumin unter Berücksichtigung von Bence-Jones-Proteinurien.

+ = Bence-Jones-Plasmocytome

• = Restliche Plasmocytom-Untergruppen (γ G het., γ G hom., γ A) mit Bence-Jones-Proteinurie

○ = Restliche Plasmocytom-Untergruppen (γ G het., γ G hom., γ A) ohne Bence-Jones-Proteinurie

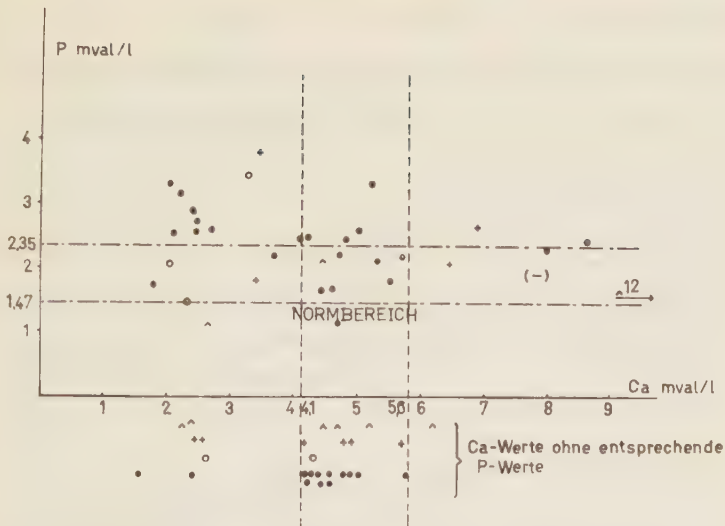


Abb. 5 BEZIEHUNG zwischen SERUM-CALCIUM und SERUM-PHOSPHOR
bei

31 PLASMOCYTOMEN

• = γ G hetero. ○ = γ G homo. △ = γ A. + = BENICE-JONES-Pl. (-) = ohne EW-Veränderung

Diesem Ergebnis entspricht etwa die Angabe von WUHRMANN und MÄRKI (ein Sechstel ihres Krankengutes). Sehr hoch erscheint hingegen die Zahl von 24 Patienten (41%) mit subnormalem Calcium.

So stellt sich die Frage nach den Ursachen der Hypocalciämie beim Plasmocytom.

Die wesentlichsten Faktoren dürften sein:

1. Therapiefolgen. Vermehrter Knochenabbau infolge von Steroid- und Cytostaticabehandlung.
2. Vitamin-D-Mangel
3. Vermehrte Bindung an Plasmaproteine.

4. Vermehrte Ausscheidung mit Urineiweiss (v.a.Bence-Jones-Proteinurie).

Ganz ohne Zweifel müssen wir im Rahmen dieser Arbeit den Punkt 1 besonders beachten, da wir, wie bereits besprochen, immer den Aufnahmebefund verwertet haben. Da wir aber nicht in genügendem Maße über eine eventuell schon begonnene, wie oben angedeutete Therapie unterrichtet waren, vor allem aber nicht über die Dauer dieser Massnahmen, konnten wir eine direkte Beziehung in dieser Arbeit nicht darlegen. Die Punkte 3 und 4 haben wir noch näher untersucht und in Abbildung 4 eine Korrelation zu finden gesucht, was aber nicht gelungen ist, d.h., es konnte keine Beziehung zwischen der Höhe des Serum-Calciums und Serum-Albumins (an das nicht ionisiertes Serum-Calcium vor allem gebunden sein soll), nachgewiesen werden. Andererseits konnte festgestellt werden, (siehe ebenfalls Abbildung 4), dass von 28 Patienten mit Hypocalciämie 9 eine Bence-Jones-Proteinurie hatten (42%), wohingegen bei 11 Patienten mit normalen Serum-Ca-Werten nur 2 eine Bence-Jones-Proteinurie (20%) und bei 6 Patienten mit Hypercalciämie nur einer eine Bence-Jones-Proteinurie (17%) aufwies. Diese abfallenden Werte zeigen dagegen doch, dass eine Abhängigkeit zwischen Serum-Calcium und der Ausscheidung des Bence-Jones'schen Eiweisses im Urin besteht. So zeigen auch unsere Bence-Jones-Plasmocytome, bei denen ja eine Bence-Jones-Proteinurie obligat ist, mit 5/10 Patienten (50%) die prozentual meisten hypocalcämischen Zustände. Diese Zusammenhänge konnten SCHMUZIGER und FLURY; GUTMAN A.B. und GUTMAN E.B. in ihren Arbeiten nicht feststellen. Eine erhöhte Bindung des Calciums an Bence-Jones-Protein ist möglich und könnte die Hypocalciämie bei erhöhter Ausscheidung von Bence-Jones-Protein erklären.

Bei 11 Patienten fand sich eine Kombination von Hypocalciämie und Hyperphosphatämie ein. Auf welche Ursachen diese Konstellation zurückzuführen ist, ist schwer zu beurteilen. Es könnte im Sinne eines Hypoparathyreoidismus gedeutet werden, aber da in den meisten Fällen gleichzeitig eine mehr oder weniger eingeschränkte Nierenfunktion vorlag, sei diese Nierenschädigung nun toxisch oder infektiös entstanden, kann man die verminderte Phosphatausscheidung gut erklären; weniger klar ist dann die Hypocalciämie, deren Entstehen am ehesten auf die oben angeführten Punkte zurückzuführen wäre.

5. Zelluläres Blutbild:

a) Ergebnisse:

Nicht selten ist eine unerklärliche Anämie das erste, auffallendste Zeichen eines Plasmocytoms. 86% unserer Patienten hatten weniger als 14g% Hämoglobin, beinahe die Hälfte sogar unter 10 g% und noch 10% unter 7 g% Hb. Entsprechend waren die Erythrozyten vermindert. Mehr als die Hälfte unseres Krankengutes hatten dabei 3 bis 4,4 Mill.Ery./mm³ Blut und ein Viertel der Fälle weniger als 3 Mill. (Vergl.Tabelle 17).

Die ausgeprägtesten Anämien zeigten die Bence-Jones-Plasmocytome, bei denen 50% weniger als 3 Mill./Ery/mm³ hatten und rund 70% der Kranken ein Hb unter 10 g% aufwiesen, dabei konnten in beiden Fällen 10 Angaben verwertet werden. Die anderen Untergruppen lagen mit geringen Abweichungen bei den oben genannten Zahlen (siehe Tabelle 17),

Die Reticulocyten lagen zu 60% über der oberen Normgrenze von 2 - 12 %.

Das weisse Blutbild war gewöhnlich normal, die Leukocytenzahlen z.T. etwas niedrig. Bei 22% lagen sie unter $5\,000/\text{mm}^3$. Leukocytosen traten meist nur bei entzündlichen Komplikationen auf. Eine ausgesprochene Leukopenie war in der Regel die Folge einer Cytostatica-Therapie (siehe auch Tabelle 20). Die Untergruppen zeigten keine verwertbaren Unterschiede.

Plasmazellen fanden sich bei 7 unserer 99 Patienten im peripheren Blut, davon sechsmal bei γ G-hetero-Plasmocytomen und einmal bei einem γ A-Fall. Dieser Patient kam am Tage der Auszählung noch ad exitum. Es hatten sich 5% Plasmoblasten und 27,5% Plasmazellen gefunden. Bei den 6 restlichen Patienten lag die Plasmazellzahl zwischen 1% und 30%.

Thrombocytopenie, also Thrombocytenzahlen unter $50\,000/\text{mm}^3$ Blut, häufig als Ursache der Blutungsneigung beim Plasmocytom angesehen, fanden wir bei 16% (9/57) der Patienten. 34/57 (60%) unserer Fälle hatten normale und ein Viertel der Patienten hatten mehr als $200\,000$ Thrombocyten/ mm^3 . Auch verhielten sich alle Untergruppen mit geringen Abweichungen gleich. Inwieweit eine ausgeprägte Thrombocytopenie direkt mit anamnestisch angegebenen Blutungen übereinstimmt, soll die Zusatztablelle 18a verdeutlichen, aus der hervorgeht, dass zwar 13% der Patienten anamnestisch Blutungen angeben und 16% eine Thrombocytenzahl von weniger als $50\,000/\text{mm}^3$ hatten, dass aber nur 11% eine Beziehung zwischen Blutung und Blutplättchenmangel zeigten. Dies waren 6 Patienten, die alle ein γ G-hetero-Plasmocytom hatten.

b) Diskussion:

Beim Plasmocytom findet man eine ausgeprägte, meist normochrome

Anämie, d.h. sehr niedrige Erythrocytenwerte, sehr niedrige Hämoglobinwerte mit hohen Retikuloeytenwerten und z.T. vermehrt Eisen im Serum. (Vergl. Tabelle 17, 18, 19a und 19), (sowie Abbildung 6).

Die Ursachen dürfen wohl verschiedene Gründe haben. Einmal in der Verdrängung des Knochenmarkes durch das Tumorgewebe, zum anderen in auftretenden Nierenaaffektionen. MARTIN und JOHNSON diskutieren die Möglichkeit einer durch die Plasmocytomzellen direkt verursachten Hämolyseneigung der Erythrocyten. CLINE und BERLIN konnten trotz ausführlicher Untersuchungen die Pathogenese der teilweisen hämolytischen Anämie beim Plasmocytom nicht klären. Wir können zu dieser Frage aufgrund unserer Befunde keine Stellung beziehen.

Andere Autoren (WUHRMANN, WUNDERLY) fanden entsprechend niedrige Erythrocyten- und Hb-Werte, aber eine hyperchrome Anämie (FI 1,26 bis 1,05), was bei uns, wie auch Abbildung 6 zeigt, nicht zu bemerken war.

Die Anämie zeigte hinsichtlich ihrer Stärke bei den immunologischen Plasmocytom-Typen keine Unterschiede, vielleicht mit Ausnahme der hochgradigen Anämien der Bence-Jones-Plasmocytome. Ob, wie schon gezeigt worden ist, die verhältnismässig längere Verlaufsform des Bence-Jones-Plasmocytoms gegenüber den anderen Typen für die stärkere Anämie verantwortlich ist, kann nicht ganz sicher beantwortet werden, zumal gerade diese Plasmocytomträger eine überdurchschnittlich hohe Zahl an Retikuloeyten aufwiesen. Ohne Unterschiede sind die Verhältnisse in Bezug auf das weisse Blutbild. Die Neigung zu einer leichten Leukopenie war überall die gleiche, wie auch WUHRMANN und WUNDERLY feststellten.

In seltenen Fällen wurden Plasmazellen im peripheren Blut be-

funden, was mit der Tatsache zusammenhängen kann, dass man sie erst nach langem Suchen findet, oder wie BARTELHEIMER und MAURER meinen, dass es zu einer massiven Ausschwemmung erst in finalen Stadien der Krankheit kommt. Dies traf nur bei einem Patienten zu (er starb, wie schon berichtet, am Tage der Untersuchung) und bedingt für einen zweiten Patienten, der noch einen Monat lebte. Die restlichen Patienten lebten alle noch mehr als ein halbes Jahr. Nachher verloren wir sie aus den Augen. Bei leukämischen Formen sollen nach APITZ bis 80% aller peripheren Zellen Plasmazellen sein, wobei aber ROHR die Forderung nach Befall eines oder mehrerer extramedullärer Organe aufstellt, was experimentell von SHAPIRO und WATSON (1953) durch Milzpunktion bestätigt worden ist. In einem Fall fanden wir dies bei einem γ G-hetero-Plasmocytom ebenfalls vor, indem bei 30% Plasmazellen im peripheren Blut eine eindeutige Infiltration der Leber und der Milz nachgewiesen werden konnte. Beachtenswert bleibt, dass 6 der 7 Fälle von Plasmazellenausschwemmung γ G-hetero-Plasmocytome betraf.

γ G hetero	γ G homo	γ A	BJP	"normal"	Gesamt	
Zahl der untersuchten Patienten:	59	11	14	10	97	
Hämoglobin (g%)	2	3%	-	-	2%	
5,1 - 7	4	6%	1	7%	2	8%
7,1 - 9	5	8%	2	16%	1	11%
9,1 - 11	19	32%	2	16%	2	26%
11,1 - 14	21	36%	4	36%	7	38%
14	8	13%	2	16%	3	14%
Zahl der untersuchten Patienten:	58	10	14	10	95	
Erythrocyten (Mill./mm ³)						
4,5-5,2	7	12%	1	10%	2	12%
3-4,4	39	67%	6	60%	10	56%
3	12	21%	3	30%	2	25%
Zahl der untersuchten Patienten:	21	8	7	7	44	
Reticulocyten (%)						
2 - 12	10	48%	2	25%	4	40%
12	11	52%	6	75%	3	60%
2	-	-	-	-	-	-

Tabelle 17: Hämoglobin, Erythrocyten und Reticulocyten beim Plasmocytom.

untersuchte Patienten	γ G hetero 32	γ A 9	γ G homo 5	BJP 9	"normal" 2	Gesamt 57				
50 000-200 000/mm ³	18	56%	3	60%	6	67%	2	34	60%	
200 000/mm ³	7	22%	2	22%	2	40%	3	33%	14	25%
50 000/mm ³	7	22%	2	22%	-	-	-	9	16%	

Tabelle 18: Thrombocyten beim Plasmocytom.

	γ G hetero	γ A	γ G homo	BJP	Gesamt					
Hämorrhagische Diathese	9	15%	2	12%	1	9%	1	11%	13	13%
Hämorrhagische Diathese und Thrombocytopenie unter 50 000/mm ³	6	-	-	-	-	-	-	-	6	11%

Tabelle 18a: Patienten beim Plasmocytom mit Thrombocytopenie und hämorrhagischer Diathese, bzw. nur einer hämorrhagischen Diathese.

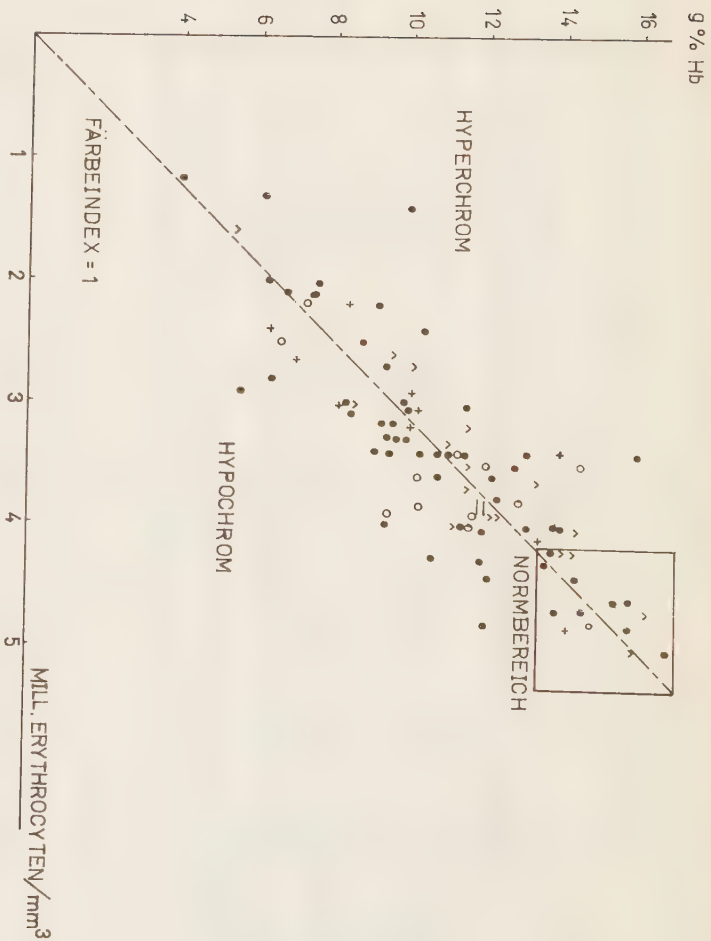


Abb. 6

DAS ROTE BLUTBILD bei 95 PLASMOCYTOMFÄLLEN

• = Gh hetero, o = Gh homo, ∇ = JA, + = BENCE-JONES-PLASMOCYTOM

	γ G hetero	γ A	γ G homo	BJP	Gesamt
Untersuchte Patienten	17	6	5	5	33
Mittelwerte in γ %	130	100	153	100	123 (Normalwert: 80-130 γ %)
80 %	3	3	1	1	8
130 %	6	1	3	-	10

Tabelle 19: Serumeisen-Werte bei 33 Plasmocytomen.

6. Knochenmarkspunktat:

a) Ergebnisse:

Die Knochenmarksausstriche und ihre Beurteilung sind aus der Anlage dieser Arbeit heraus sehr schwer auszuwerten. Färbung der Ausstriche, Erfahrung und Zeitaufwand der verschiedenen Untersucher, Ausführlichkeit des Myelogramms, um nur einige zu nennen, sind bedeutsame Variable, die die Auswertung durch einen späteren Untersucher erschweren. Sämtliche erreichbaren Unterlagen über die Ergebnisse der Knochenmarkspunktionen sind in Tabelle 20 aufgeführt.

1. γ G hetero-Plasmocytome: 38 Knochenmarkspunktionen wurden gemacht,
7 (16%) waren ohne pathologischen Befund.

Fünf Angaben über die Knochenmarksausstriche wurden in Epikrisen gefunden, in denen allgemein von einem "typischen Myelommark" gesprochen wurde. In 7 von 11 darauf untersuchten Fällen wurden unreife Plasmazellen gefunden, genau so häufig traten sie in Nestern auf, wobei allerdings 14-mal besonders darauf geachtet worden ist. In 11 von 13 Fällen fanden sich Atypien der Zellen. Eine Lymphocytenvermehrung fand sich bei 13 von 22 danach untersuchten Patienten. In den Fällen, die unreife Zellen, Zellnester oder atypische Plasmazellen zeigten, wurde die mittlere Überlebensdauer mit 9,6 Monate berechnet. Die mittlere Überlebensdauer aller unserer Plasmocytomkranker betrug aber 16,3 Monate. Somit erscheint in den oben genannten Fällen die Prognose schlechter zu sein.

2. YG homo-Plasmocytome: 5 Myelogramme und drei Epikrisen mit Angaben über das Plasmocytommark konnten ausgewertet werden. Ein Ausstrich war ohne Befund (12%). Zellnester und atypische Plasmazellen hatten 3 von ebensoviel danach untersuchten Patienten.

3. YA-Plasmocytome: Hier wurde bei 10 Patienten eine Knochenmarksaspiration gemacht. 4 Befunde wurden in Epikrisen angegeben, zwei sollen ohne pathologischen Befund gewesen sein. 3-mal fanden sich unreife und zweimal atypische Zellen, einmal Zellnester bei je 3 entsprechenden Fragestellungen. Über eine Veränderung der Prognose bei diesen Patienten kann nichts ausgesagt werden, da sie sämtlich bei Auswertung dieser Ergebnisse noch lebten. 3 von 6 Angaben über die Lymphocytenzahlen lagen oberhalb der Normgrenze von 10 Zellen.

4. Bence-Jones-Plasmocytom: 7 Untersuchungen konnten hier ausgewertet werden. Zwei zusätzliche Ausstriche waren ohne Befund (22%).

Auch Zellnester wurden gefunden. Atypien fanden sich bei 6 Untersuchungen in allen Fällen. Unreife zeigten die Plasmazellen bei 3 von 4 Patienten.

b) Diskussion:

Das Plasmocytom als maligne Neubildung der Knochenmarksplasmazellen erfordert eine Untersuchung des Knochenmarkes unter allen Umständen. Gelingt es durch eine einmalige Aspiration nicht, vermehrt Plasmocytomzellen nachzuweisen, so muss dies an verschiedenen weiteren Stellen versucht werden, da dies von ausschlaggebender Bedeutung ist. GROSS und BOCK (1960) haben gezeigt, dass die Treffsicherheit der Diagnose mittels des Knochenmarksausstrich-Befundes 77% beträgt. Diese Treffsicherheit erhöht sich auf 95%, wenn man gleichzeitig einen röntgenologischen Status oder den Serum-Eiweiss-Befund mitverwerten kann. Nicht selten sind Abweichungen an den Zellen zu bemerken, so rötliches Cytoplasma, Zelleinschlüsse, jugendliche Formen, die zu Verwechslungen mit Myeloblasten und Erythroblasten führen können (WUHRMANN, WUNDERLY); auch rein lymphatische Zelltypen sind bekannt (ROHR). Das Punktat ist umso beweisender, je stärker die Atypien sind. Vor allem soll dies auf das γ A-Plasmocytom zutreffen, das vermehrt nicht ausgereifte, atypische Formen von Plasmazellen haben soll. (WUHRMANN, MÄRKI). Gerade bei diesem Plasmocytomtyp sollen sogenannte "flammende Plasmazellen" vorkommen, und zwar dann, wenn gleichzeitig besondere Unreife und Atypien der Zellen gefunden werden. Diese spezifische Beziehung

zwischen "flammenden Plasmazellen" und den γ A-Plasmocytomen wurde von einigen Autoren widerlegt. (KNEDEL, HEREMANS, WALDENSTRÖM). Sie fanden auch bei anderen Plasmocytomtypen mit verschiedenen Reifungsgraden der Plasmazellen und unterschiedlichen Ausmaßen von Zellatypien diese "flammenden Plasmazellen". Wir können aufgrund der oben angedeuteten Heterogenität unseres Materials keine Stellung beziehen. Dagegen haben wir aus diesem Material entnehmen können, dass nicht nur die γ A-Plasmocytome besonders häufig atypische Zellen aufwiesen, sondern auch alle anderen Untergruppen, vor allem die Bence-Jones-Plasmocytome. Bei uns war die mittlere Plasmazellzahl für die γ G hetero-Plasmocytome 70, für die γ A-Plasmocytome 45, für Bence-Jones-Plasmocytome 16. Zu weiteren Einzelvergleichen im Rahmen der Untergruppen sei auf die Tabelle 20 verwiesen.

RG hetero Nr.	Plasmaz.	Lymphoc.	$\frac{R}{W}$	eryth.RZ.	<u>gran.</u> Ges.W.	gran.RZ.	Unre
1	52	1	-	-	-	-	-
110	81	13	16	217	31,5	197	+
6	16	13	18	-	45	-	+
7	1	9	13	-	77	-	+
9	5	9	-	-	44	-	-
10	180	-	6	25,5	10	-	-
102	101	3	21	-	-	-	-
17	140	32	12,5	211	17	46	-
18	Ver mehrt	-	-	-	-	-	-
124	45	-	10	199	45	213	-
28	9	14	31	-	64	-	+
34	106	10	-	-	-	-	+
35	106	17	14	-	41	-	+
44	121	5	0	-	14	275	+
48	81	-	-	-	-	-	-
132	16	12	19	158	75	266	-
125	13	1	14,5	-	24	-	+
67	116	21	7	-	31	-	-
121	-	-	15	215	-	-	+
131	134	--	-	-	-	-	+
72	110	2	-	-	17	-	-
77	55	39	21	-	42	-	-
132	22	30	30	230	72,5	232,5	-

if	Nester	Atypien	Hb g%	Erythrocyten Mill./mm ³	Leukocyten	Behandlung
+	+		6,2	1,3	10 300	Transfusion
-	-		8,8	2,5	5 000	
-	-		15,8	4,6	4 600	
⊗	⊗			3,83	8 150	
⊗	+		11,4	4,07	9 450	
-	-		8,2	1,6	10 300	Infektion
-	-		13,8	4,0	1 150	Cytostatica
+	+		8,76	2,30	7 800	Transfusion
⊗	+		12,2	4,05	10 550	Infektion
+	-			3,26	3 400	Transfusion
⊗	+			3,23	8 800	Infektion
⊗	+			3,38	4 550	Röntgenbestrahlg.
+	-		13,8	4,25	7 400	Transfusion
-	+		9,7	3,31	3 650	
+	-		4,0	1,2	1 800	Trans., Cyt., Rö.
-	-			3,5	14 000	Infektion
⊗	⊗			3,0	16 600	Infektion
-	-		7,56	2,05	12 600	Transfusion
-	-			3,3	3 800	
⊗	+			1,71	-	
-	-			3,1	10 500	Transf., Inf.
-	-		10,0	1,4	2 950	Transf., Cyt.
-	-		15,8	4,82	8 900	

γ^G hetero Nr.	Plasmaz.	Lymphoc.	$\frac{R}{W}$	eryth.RZ.	$\frac{\text{gran.}}{\text{Ges.W.}}$	gran.RZ.	Un
98	14	24	-	-	-	-	-
82	6	42	25	-	69	-	-
133	31	16	15,5	73	52	109,5	-
78	38	7	52	-	-	-	-
130	129	15	12	222	25	202	-
122	177	-	-	-	-	-	-
129	45	-	62	161	66	203	-
BJP							
39	163	50	-	-	-	-	+
47	94	5	17	138	36	183	+
51	6	-	9	-	56	-	-
109	56	26	10	184	47	184	-
89	104	-	-	-	-	-	-
111	82	5	3	-	5,5	-	-
104	9	17	17	190	85	254	+
γ^G homo							
19	5	12	14	-	71	-	-
14	35	19	19	-	29	-	-
71	4	49	23	208	66	174	-
119	18	2	39	165	90	198	-
86	19,5	7	42	177	47,5	218	+
ohne EW-Veränderung							
96	59	-	5,5	170	12,5	198	-

reif	Nester	Atypien	Hb	Erythrocyten	Leukocyten	Behandlung
	+	-		3,78	5 000	Cyt., Rö.
	+	-	13,0	3,6	10 450	
	-	-	14,5	3,5	8 350	
	-	-	11,5	4,0	8 200	
	-	+	10,4	2,37	7 550	
	-	+	9,77	3,37	5 800	
	-	+	13,6	4,34	7 150	
	Q	+	10,0	2,9	6 600	Transfusion Transf., Cyt. Transf., Cyt.
	-	-	13,3	4,11	4 800	
	Q	+	14,1	4,8	6 750	
	-	-	10,0	3,28	12 000	
	-	-	9,6	2,34	2 700	
	Q	+	7,0	2,7	5 550	
	-	-	10,08	3,09	6 350	
	+	-	11,2	3,4	10 400	Inf. Rö., Transf.
	-	+	7,2	2,25	1 400	
	-	-	12,8	3,92	10 600	
	+	+	15,8	4,9	5 350	
	-	+	6,6	2,5	6 200	
	-	-	8,8	2,9	4 800	

- 78 -													
Y ^A Nr.	Plasmaz.	Lymphoc.	$\frac{R}{W}$	eryth.RZ.	$\frac{\text{gran.}}{\text{Ges.W.}}$	gran.RZ.	Unreif	Nester	Atypien	HB g%	Erythrocyten Mill/mm ³	Leukocyten	Behandlung
20	37	-	27	190	71	225	-	-	-	14,04	4,05	7 450	Cyt., Rö.
103	3	21	-	-	-	-	-	-	Ø	14,2	4,2	6 500	
50	66	-	24	-	44	-	-	-	-		2,6	8 400	
54							+						
73							-	+					
75	40	10	24,5	-	61,5	-	-	-	+	13,9	3,94	3 100	
76	39	25	34	123	62	168	-	Ø	-	13,32	3,65	4 400	
105	79	15	-	-	-	-	-	-	+	15,9	5,0	5 900	
99	51	5	47	142	71	178	+	-	-	11,5	3,34	5 850	
112	48	9	16	228	47,5	267	+	-	-	12,96	4,22	6 100	

Tabelle 20: Haemomyelogramm bei 53 Plasmocytomen.

Es sind aufgeführt die Einzelergebnisse der entsprechend nummerierten Patienten. Diese Ergebnisse stammen von verschiedenen Untersuchern.

+ = ja; Ø = nein; - = nicht untersucht.

Die Zahl der angegebenen Plasmazellen und Lymphocyten bezieht sich auf 200 ausgezählte Zellen des leukopoetischen Systems.

$\frac{R}{W} = \frac{\text{Rot}}{\text{Weiss}}$ Verhältnis von Zellen der Erythropoese zu 100 Zellen der Leukopoese. $\left[\frac{X}{100} \right]$

$\frac{\text{gran.}}{\text{Ges.W.}} = \frac{\text{Granulocyten}}{\text{Gesamtweisse}} = \frac{X}{100}$

eryth.RZ. = erythropoetische Reifungszahl

gran.RZ. * granulopoetische Reifungszahl

(Haemomyelogramm nach BOCK, 1939)

7. Die Niere beim Plasmocytom:

a) Ergebnisse:

Sehr häufig findet sich eine renale Symptomatologie beim Plasmocytom. Von 98 auswertbaren Befunden in dieser Krankenserie hatten 27 eine mehr oder weniger ausgeprägte Erscheinung einer Nierenfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz (28%). Die wichtigsten Befunde sind in Tabelle 21 zusammengestellt. Von diesen 27 Plasmocytomnieren entfielen 13 = 22% auf 59 γ G hetero-Plasmocytome, 2 = 18% auf 11 γ G homo-Plasmocytome, 5 = 29% auf 17 γ A-Plasmocytome und 6 = 60% auf 10 Bence-Jones-Plasmocytome.

b) Diskussion:

Schon in den Zwanziger Jahren wurde von TANNHAUSER und LÖHLEIN der Begriff "Myelomniere" pathologisch anatomisch fundiert. APITZ hat 1940 durch grundlegende Arbeiten das Wissen um die pathologischen Vorgänge erheblich erweitert. Er sprach damals von sogenannten Eiweiss-Kugeln, die sich im Tubulus bilden und unterschied zwischen primären Koazervaten und sekundären amorphen Eiweissfällungen des eingedickten und rückgestauten Harnes. Durch diese Verstopfung der Harnkanälchen soll es zur Nephrohydrose durch Harnstauung kommen (EHRICH). Der entscheidende Vorgang wurde darin gesehen, dass die körperfremden Paraproteine von den Tubulusepithelien zurückresorbiert und darin gespeichert werden, was zur tubulären Insuffizienz führt. Nach Ansicht von RANDERATH liegt die primäre und wichtigste Störung nicht in der intrazellulären Speicherung der Eiweisskörper, sondern in der Störung der Glomerulum-Filtration (d.h. erhöhte Wandpermeabilität der Kapillarschlingen), und somit der wichtigste Vorgang in der Ausbildung einer Glomerulonephrose.

Nr.	RR mm Hg	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Proteinurie	BJ-EW Koch- probe	Erythrocy- turie	Zylinder- urie	Gesamteiweiss g%	Phosphor mval/l	Calcium mval/l	Exitus letalis
<u>γ G hetero-Plasmocytome</u>											
1	150/100	-	84	+++	++	0 - 3	+	15	-	4,3	+
128	145/ 70	1,7	85	+	✓	0	0	?	2,29	8,3	✓
10	125/ 85	21,9	409	+	+	0	0	9,3	2,53	2,1	0
102	160/100	1,4	58	+	+	0 - 1	+	9,5	3,3	2,0	+
17	140/ 80	5,6	292	+	✓	-	+	8,2	2,94	2,4	+ U
18	160/80	1,8	79	0	0	1	0	6,6	2,76	2,5	0
24	140/ 95	2,44	154	+	0	0	0	6,7	-	4,9	+
30	210/120	-	786	+	0	-	-	9,00	-	4,8	+ U
35	140/ 90	8,9	430	0	0	0	0	8,8	-	4,5	+ U
48	130/ 75	3,2	160	+	+	0 - 2	++	12,6	2,53	2,4	+ U
40	140/ 80	-	116	0	0	+	0	9,5	-	2,4	+ U
67	140/ 70	4,02	228	+	+	0 - 1	++	11,1	2,23	3,7	+ U
84	135/ 90	1,7	27	++	0	0	+	3,6	2,47	4,0	0
13/59 22%	147/87	5,2	223	77%	33%		42 %		2,63	3,8	69%
<u>γ G homo-Plasmocytome</u>											
19	160/90	4,94	114	+	0	0 - 10	0	11,0	3,47	3,3	+ U
38	130/90	2,0	71	0	0	0 - 2	0	8,9	1,47	2,3	0
2/11 18%	145/90	3,47	92						2,47	2,8	
<u>γ A-Plasmocytome</u>											
107	115/60	-	47	++	0	-	-	6,5	-	-	0
50	110/70	2,3	119	++	0	0 - 2	+	6,1	2,12	4,5	+ U
73	-	13,6	268	+	0	0	0	10,9	-	-	0
112	140/80	1,6	190	++	0	20-30	+	7,25	1,18	2,7	+
92	155/95	-	-	(+)	0	+	+	8,2	-	-	0
5/17 29%	130/76	5,8	158	100%	-		75 %		1,65	3,4	40 %
<u>Bence-Jones-Plasmocytome</u>											
121	175/115	3,1	76	++	++	0	0	6,3	-	-	0
41	180/80	3,09	169	+	+	0	0	7,1	-	4,8	+ U
104	105/70	7,3	407	+	+	+	+	5,5	3,77	6,9	+ U
95	115/75	3,0	89	+	+	+	+	8,4	-	-	+ U
	150/80	0,2	169	+	0	1 - 3	0	5,58	1,83	2,9	+ U
8	150/70	-	66	+	++	0	+	5,1	-	4,2	0
6/10 60%	146/81	4,7	163	100%	67%		40 %		2,8	4,7	67%
<u>Ohne EW-Veränderungen</u>											
96	140/80	2,8	86	+	0	0	+	6,7	1,94	7,8	0

Tabelle 21: Befund bei 27 "Plasmocytom-Nieren"-Fällen.

Unter den einzelnen Plasmocytom-Untergruppen sind die Mittelwerte bzw. Prozentwerte aus den Einzelergebnissen aufgeführt. Am Anfang derselben Zeile findet sich die Zahl der gefundenen Nierenbeteiligung, die beim Bence-Jones-Plasmocytom am höchsten ist. Über die Ursachen der negativen 2 Kochproben bei diesem Plasmocytom-Typ wird im Kapitel "Bence-Jones-Proteinurie" eingegangen
U = Tod durch Urämie.

So kommt es durch die filtrierte Paraproteine zum Auftreten von Eiweiss-Koazervaten, Kristallen, eiweissreichen Zylindern in den Harnkanälchen (z.T. mit Riesenzellen), zu hyalintropfigen und kristallinischen Eiweiss-Speicherungen in den Tubulus-Epithelien, aber auch zu hyalintropfigen und kristallinischen Niederschlägen im Zwischengewebe und in den Lichtungen der Blutgefässe. Dabei ist die Niere vergrössert. Auch normale Eiweisskörper können ausgeschieden und in den Epithelien gespeichert werden. Der entstehenden Nephrohydrose liegt also nicht immer nur eine Glomerulonephrose, sondern zum Teil auch eine interstitielle Nephritis oder Sklerose zugrunde (ZOLLINGER, BRASS).

Bei einer gesicherten Plasmocytom-Diagnose können Nierenveränderungen aber auch vollständig fehlen, weshalb auch nicht jedes Plasmocytom zu einer Störung der Nierenfunktion führen muss. Ausserdem ist die Ätiologie dieser Nierenfunktionsstörungen nicht so einheitlich. So waren bei uns von den 27 Plasmocytom-Nieren zwei autopsisch gesicherte Amyloid-Nephrosen, ausserdem lagen in zwei anderen Fällen wahrscheinlich chronische Pyelonephritiden vor. Dann muss, wie bei einem Patienten unseres Krankengutes (Ca: 8,25 mval/l), auch an eine hypercalcämische Nierenschädigung gedacht werden, die früher oder später zu einer Nieren-Insuffizienz führt. Interessanterweise fand sich auch bei einem Patienten mit Nieren-Insuffizienz bei der Autopsie eine vorzugsweise in den Nieren sitzende plasmazelluläre Infiltration.

Die Symptomatologie in Tabelle 21 haben wir in Anlehnung an LUDWIG, SANDKÜHLER und SARRE aufgestellt. Danach sind besonders

1. Proteinurie
2. mässiger Blutdruckanstieg
3. Abnahme der glomerulären Clearance
 - a) Phosphatretention
 - b) Harnstoffretention
 - c) Kreatininretention
4. Zylinderurie (und Hämaturie)
5. Gewichtsverlust,

zu beachten.

Allerdings lassen Plasmocytomkranke oft Symptome wie das gedunsene Gesicht, einen erhöhten Blutdruck und die Hämaturie vermissen. Der höchste Durchschnittswert für den Blutdruck fand sich beim γ G-hetero-Plasmocytom mit 147/87 mm Hg, was nicht als Hinweis auf eine Beteiligung der Nieren gelten kann. Ebenso fanden wir in nur einem Fall eine angedeutete Hämaturie. Wesentlich aber ist die Proteinurie: 77% mit Nierenbeteiligung beim γ G hetero-Plasmocytom, je 100% beim γ A-und Bence-Jones-Plasmocytom und einer von zwei Fällen beim γ G homo-Plasmocytom hatten nachweislich Eiweiss im Urin.

Die Serumwerte für Harnstoff, Kreatinin und Phosphor lagen in allen Fällen erheblich über der oberen Grenze der Norm (vergl. Tab. 21).

Mit Beginn der Niereninsuffizienz fängt häufig die Endphase des Plasmocytoms an. Aus unserem Krankengut verstarben von den Fällen mit γ G-hetero-Plasmocytom insgesamt 31%, von den 13 Kranken mit Nierenbeteiligung aber 9 = 69 % und davon 6 an Urämie, beim Bence-Jones-Plasmocytom von 6 Fällen mit Plasmocytomniere 4 an Urämie, bei den γ A-Plasmocytomen von 5 Fällen 2, davon 1 an Niereninsuffizienz, (wobei von 17 γ A-Plasmocytom-Kranken überhaupt nur 3 verstorben sind) und ein Patient

der beiden Kranken mit Nierenbeteiligung der γ G homo-Gruppe urämisch. Zusammen ergab sich, dass von allen Patienten 28 % verstorben sind, 59 % aber von denen mit Nierenbeteiligung und davon 44 % (12/27) an Niereninsuffizienz. Es besteht also kein Zweifel, dass mit Beginn der Nierensymptome sich die Prognose rapid verschlechtert, vor allen Dingen eben beim Bence-Jones-Plasmocytom, das auch die grösste Anfälligkeit aufwies, was bei einer obligaten Proteinurie auch nicht verwunderlich ist.

8. Bence-Jones-Proteinurie:

a) Ergebnisse:

87 unserer Patienten wurden ein oder mehrere male auf Bence-Jones'sches Eiweiss im Urin untersucht, 26-mal war der Befund positiv (30%). Den höchsten Prozentsatz wies das Bence-Jones-Plasmocytom auf. 8 von 10 Patienten hatten einen positiven Nachweis. Definitionsgemäss müssten alle Fälle einen positiven Befund haben. Über die Möglichkeiten von Versagern wird weiter unten berichtet. Bei allen 10 Fällen konnte eine Proteinurie gefunden werden. Dann folgt das γ G hetero-Plasmocytom mit 16/52 (31%) Bence-Jones-Proteinurien bei 32/52 (56%) Proteinurien. Bei den γ A-Plasmocytomen wiesen 13% (2/15) eine Bence-Jones-Proteinurie auf und 41 % (7/15) eine Proteinurie. Bei 10 untersuchten γ G homo-Plasmocytomen fand sich keine Bence-Jones-Proteinurie, in zwei Fällen aber eine Proteinurie.

b) Diskussion:

Vorausgeschickt sei ganz kurz einiges über die Herkunft und den Nachweis des Bence-Jones-Proteins.

Die γ -Globuline sind aus zwei Paaren von Polypeptidketten aufgebaut. Diese werden als L- und als H-Ketten bezeichnet. Bei der Bildung des Bence-Jones-Proteins bleibt aber die Synthese der γ -Globuline auf einer früheren Stufe stehen und zwar in dem Sinne, dass nur die L-Kette asynchron synthetisiert wird, sodass das Bence-Jones-Protein nichts anderes als eben diese L-Kette darstellt. Somit handelt es sich bei diesem Protein nicht um ein Abbauprodukt der γ -Globuline, sondern um ein Nebenprodukt oder eine Vorstufe der γ -Globulin-Synthese. Es kann bei γ G- oder γ A-Plasmocytomen, seltener auch bei der Makroglobulinämie, d.h. neben anderen Paraproteinen, vorkommen. Aber es kommt auch als Ausdruck einer isolierten Störung alleine im Serum vor. Dann haben wir das sogenannte Bence-Jones-Plasmocytom vor uns.

Da dieses kleinmolekulare Eiweiss auch den intakten Glomerulum-Apparat der Nieren passieren kann und somit die renale Clearance relativ gross ist, taucht es einerseits im Harn auf und ist andererseits manchmal schwer im Serum nachzuweisen.

Der Nachweis im Harn wird gewöhnlich mit dem Test der reversiblen Ausflockung geführt, doch ist dieser nur in einem Teil der Fälle positiv, da die Bence-Jones-Proteine nicht alle gleich auf die Kochprobe reagieren. Empfindlicher ist stets das elektrophoretische Verfahren (RIVA). Der Nachweis im Serum hängt einmal von der Konzentration ab und besonders von der Nachweismethode. Am empfindlichsten hat sich hier die Stärkegel-Elektrophorese erwiesen (SCHEURLLEN).

Da ausser diesen qualitativen und methodischen Unterschieden auch noch während des Krankheitsverlaufes, ja sogar während eines Tages, quantitative Schwankungen auftreten können (SAPHIR),

ist es nicht verwunderlich, wenn in der Literatur eine recht grosse Streubreite bei den Angaben über die Häufigkeit des Bence-Jones-Proteins zu finden ist. So geben SANDKÜHLER, SAPHIR und HEGGLIN ca. bei 50% aller multiplen Plasmocytome Bence-Jones-Proteinurien an, COLEY bei 8%, BATTs ebenfalls bei 50%. GESCHICKTER und COPELAND gar bei 65%. Bei uns waren es 30%. KANZOW fand bei seinen γ G-Plasmocytomen in 53%, bei seinen γ A-Plasmocytomen in 38% Bence-Jones-Eiweiss im Urin. Wir fanden bei den γ G hetero-Fällen 31% und bei den γ A-Fällen 13% mit positiver Kochprobe. Die Absolutwerte liegen also auseinander, doch die Differenz zwischen beiden Untergruppen ist in beiden Fällen etwa gleich. BERG, SCHEIFFARTH und SCHRICKER fanden bei 34% ihrer Plasmocytomkranken Bence-Jones'sches Eiweiss im Urin. Wenn bei 2 unserer 10 Patienten mit Bence-Jones-Plasmocytom entgegen der Erwartung kein Bence-Jones-Protein im Harn mit den üblichen Kochproben nachgewiesen wurde, so liegt dies daran, dass hier gleichzeitig vermehrt Albumin und Globuline ausgeschieden wurden, die den Ablauf der Kochprobe stören. Elektrophoretisch konnte auch hier der positive Bence-Jones-Protein-Nachweis im Harn geführt werden. Immerhin ist auch dies ein Hinweis darauf, dass man sich auf die übliche Nachweisttechnik des Bence-Jones-Proteins mittels der Kochprobe nicht verlassen kann.

Das γ G homo-Plasmocytom, bei dem wir nie einen positiven Bence-Jones-Befund hatten, und nur in 20% der Fälle eine Proteinurie, bleibt in dieser Hinsicht bemerkenswert.

	Bence-Jones-Proteinurie		Proteinurie	
γ^G hetero	16/52	31 %	32/52	56 %
γ^G homo	0/10	-	2/10	20 %
γ^A	2/15	13 %	7/15	41 %
BJP	8/10	80 %	10/10	100 %

Tabelle 22: Häufigkeit von Bence-Jones-Proteinurien beim Plasmocytom und seinen Untergruppen.

9. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) beim Plasmocytom:

a) Ergebnisse:

Das Plasmocytom wird den Krankheiten zugeordnet, die sich durch eine sehr hohe BSG auszeichnen. 39/98 unserer Patienten (40 %) hatten eine BSG von über 100 mm n.W. in der ersten Stunde. Von den restlichen Patienten hatten aber immerhin noch 38 (39 %) eine BSG unter 60 mm in der 1. Stunde, wovon 24 Kranke (ca. 25 %) sogar noch eine BSG unter 30 mm hatten.

Die weitere Verteilung, vor allem bei den Untergruppen ist in Tabelle 23 zusammengestellt.

	+) bis 30	31 - 60	61 - 100	101 - 130	über 130 mm in der 1. Stunde
γG hetero 59	12 20%	6 10%	15 25%	10 17%	16 27%
γA 17	3 18%	2 12%	4 24%	4 24%	4 24%
γG homo 11	4 36%	4 36%	- -	2 18%	1 9%
BJP 9	4 44%	2 22%	2 22%	1 11%	- -
"normal" 2	1	-	-	1	-
Total 98	24 25%	14 14%	21 21%	18 19%	21 22%

Tabelle 23:

Die BSG beim Plasmocytom und seinen Untergruppen.

+) Gesamtzahl der verwertbaren Befunde bei den einzelnen Plasmocytom-Typen.

Da die BSG im wesentlichen von dem Verhältnis der Serum-Ei-weiss-Körper zueinander abhängt, liegt es nahe, nach einer Beziehung zwischen den Paraproteinen, bzw. der Konzentration der Plasmocytom-Globuline und der BSG zu suchen. Das Ergebnis dieses Versuches ist in Tabelle 24 und in Abbildung 7 niedergelegt.

mm/1.Std. n.W.	γ G hetero	γ G homo	γ A
BSG	rel.% γ Glob.		rel.% β Glob.
100	46,6	36	39,4
50 - 99	34,5	36	32,2
49	28,4	26	17,9

Tabelle 24: Beziehung zwischen der BSG und der Konzentration der Plasmocytom-Globuline. Als Bezugssystem diente die Höhe der BSG, die zugeordneten Zahlen stellen die durchschnittlichen relativen Konzentrationen der M-Komponenten dar.

b) Diskussion:

Auch die Angaben, die in diesem Kapitel verwendet worden sind, entstammen dem Aufnahmebefund, oder diesem Befund zeitlich am naheliegendsten Wert. Diese Massnahme schien notwendig, um eine Beurteilung vor Einsetzen von therapeutischen Mitteln

(Bluttransfusionen, Steroide) zu ermöglichen. Vergleichsweise seien zuerst Befunde aufgezeigt, die von anderen Autoren gefunden wurden.

1. BROWNELL: > 100 mm in der 1. Stunde: 67%
 > 50 mm in der 1. Stunde: 93%
2. SNAPPER : < 20 mm in der 1. Stunde: 10%
3. KANZOW : γ A-Plasmocytome: 8% zwischen 55 und 99 mm
 60% über 100 mm in der 1. Stunde..
 γ G-Plasmocytome: 30% zwischen 55 und 99 mm
 38% über 100 mm in der 1. Stunde.

Auch bei uns lagen die γ A-Plasmocytome mit 8/17 Patienten (47%) am häufigsten über der 100 mm-Grenze in der 1. Stunde, gefolgt von den γ G-hetero-Fällen (26/59) mit 44%. Die γ G homo- und vor allem die Bence-Jones-Plasmocytome wichen von diesem Befund nicht unerheblich ab. So hatten von den ersteren 3/11 (27%) und den zweiten nur 1/9 (11%) Werte von über 100 mm in der ersten Stunde. Betrachtet man diese Gruppen in dem Bereich bis zu 30 mm in der 1. Stunde, so sind wieder besonders die Bence-Jones-Plasmocytome bemerkenswert. 4/9 Patienten (ca. 44%) hatten diese keineswegs besonders auffallende Initialbeschleunigung. Zu diesem Ergebnis kam auch SCHEURLIN (1965), der ebenfalls die Blutkörperchensenkung bei diesem Plasmocytom-Typ nur mittelstark beschleunigt fand. Wie sich aus unseren Ergebnissen aber ableiten lässt, muss die BSG beim γ G homo-Plasmocytom, bei dem ebenfalls noch 4/11 Patienten (36%) unter 30 mm in der 1. Stunde geblieben sind, auch als uncharakteristisch angesehen werden.

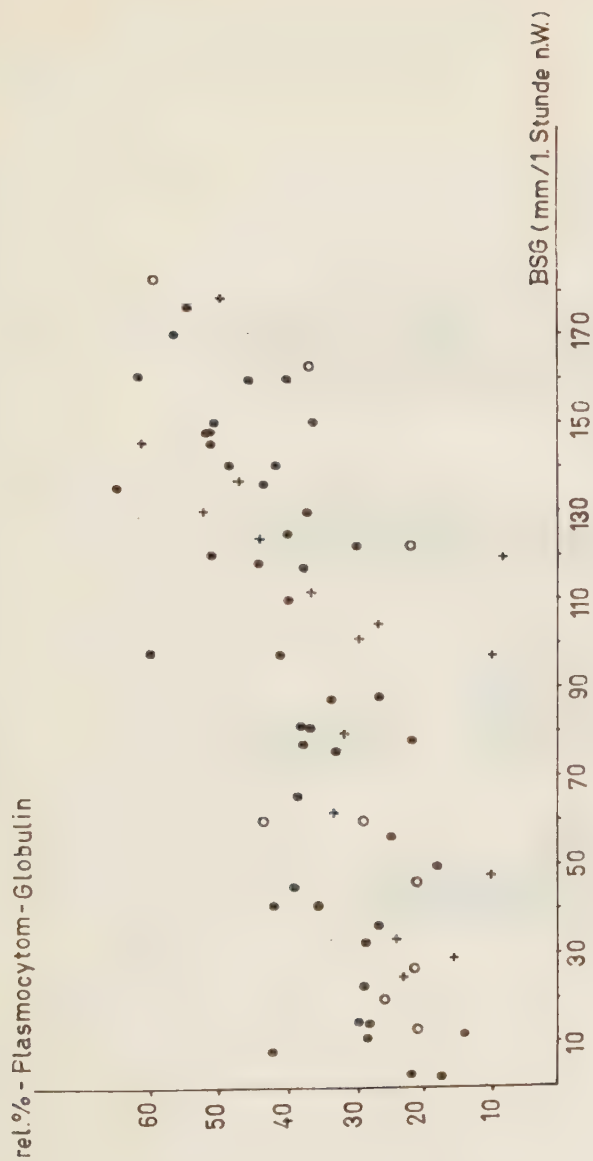


Abb. 7 BEZIEHUNG zwischen der BSG und dem PLASMOCYTOM-GLOBULIN

● = γ G hetero-Pl. ○ = γ G homo-Pl. + = γ A-Pl.

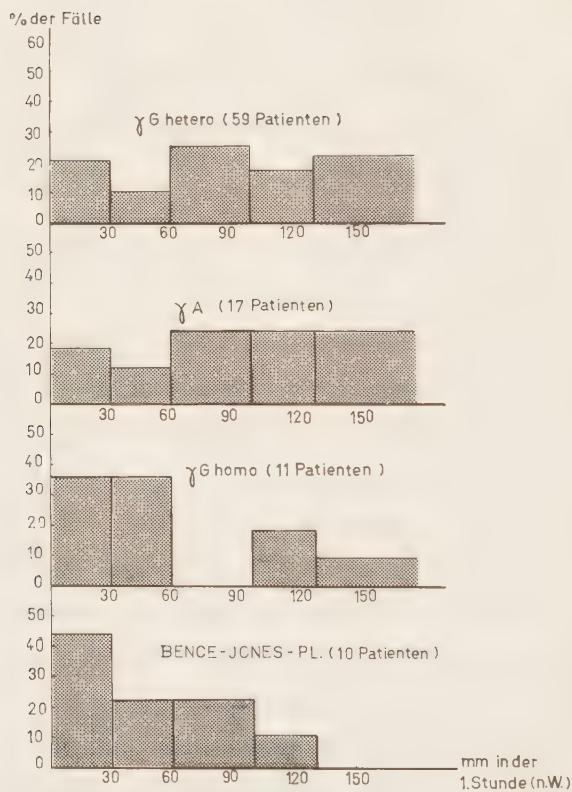


Abb. 8 DIE BSG BEIM PLASMOCYTOM

Wenn, wie in der Gruppe der Bence-Jones-Plasmocytome und der homogenen γ G-Plasmocytome die üblicherweise erwartete maximale Beschleunigung der BSG nicht gefunden wird, so behindert dies möglicherweise die rasche Diagnose eines Plasmocytoms.

Über den Zusammenhang zwischen der Konzentration der Paraproteine und der Höhe der BSG geben Tabelle 24 und Abbildung 7 Auskunft. Es besteht eine deutliche Beziehung, die auch dann noch nachzuweisen ist, wenn unter der Behandlung die Paraproteinkonzentration zurückgeht.

10. Amyloidose beim Plasmocytom:

a) Ergebnisse:

Bei nur 18 von 99 Patienten unseres Krankengutes wurde nach einer Amyloidose gesucht. 11 Fälle wurden als "positiv" bezeichnet, von denen aber lediglich 3 durch Biopsie oder Autopsie als gesichert angesehen werden können. Die restlichen 8 Fälle wurden aufgrund eines erhöhten Kongorotschwundes diagnostiziert. Beim Plasmocytom ist eine Amyloidose aber nur durch bioptischen Nachweis zu diagnostizieren, da ein erhöhter Kongorotschwund durch die Proteinurie hervorgerufen sein kann.

b) Diskussion:

APITZ forderte 1940, dass bei jedem Fall von systematischer Amyloidosis sorgfältig nach einem Plasmocytom gesucht werden soll, da diese Krankheit die häufigste Ursache derselben sei. (GODAL). Als Ursache werden die abnormen Blut- und UROproteine angesehen, die in 6-10 % der Plasmocytomkranken zu einer Amyloidosis oder Paramyloidose führen.

In den drei gesicherten Fällen bei uns wurde Amyloid in der Leber, den Nieren, den Arterien, dem Magen und Darm, der Zunge, dem Endocard und allen anderen inneren Organen sowie einmal bei einem γ G hetero-Patienten im linken os calcaneum gefunden.

11. Solitäre Plasmocytome:

a) Ergebnisse:

Von unseren 99 Patienten hatten 3 ein solitäres Plasmocytom. 2 aus der γ G hetero-Gruppe und das 3. ein γ G homo-Plasmocytom. In zwei Fällen handelte es sich um Herde in der Wirbelsäule und zwar einmal im 3. Brustwirbelkörper und zum anderen im 8. Brustwirbelkörper. Bei beiden Patienten wurden diese Herde ausgeräumt und histologisch untersucht, wobei in beiden Fällen die Diagnose "Plasmocytom" gestellt worden ist. Röntgenologisch waren beide Patienten, ausgenommen den lokalen Befunden, unauffällig. Die Serumeiweisswerte zeigten im einen Fall keine, im anderen nur minimale Veränderungen. Bei dem anderen Patienten fand sich der Solitärtumor am Schädel. Der Tumor saß am linken os parietale, wo dieser Patient bereits vor zwei Jahren die erste Anschwellung feststellte. Anamnestisch ist interessant, dass er schon seit über 20 Jahren stark unter Kopfschmerzen zu leiden hatte. Auch hier ergab die histologische Untersuchung eine plasmacelluläre Neoplasie.

Eine Zusammenstellung dieser Fälle findet sich in Tabelle 25.

Nr. und elektro- phoret. Typ	Alter	Sitz des Tumors	Bence-Jones- Proteinurie	Röntgenologische Ver- änderungen.	Dauer d den vor
79 γ G homo	68	3. BWK	0.	Völlige Zerstörung von BWK 3. Sonst o.B.	4 Monat Schmerz bereich
33 γ G hetero	65	os parietale sinistr.	0.	Osteolytischer Herd am os pariet. sin. Sonst o.B.	seit 20 Kopfsch
26 γ G hetero	59	8. BWK	-	Fraktur des 8.BWK Sonst o.B.	Seit 5 Kreuzsch

Tabelle 25: Befund bei 3 solitären Plasmocytomen.

Beschwer- r Diagnose	BSG	Diagnose durch:	Verlauf	Knochenmarkspunktat
Gürtelförmige im Thorax-	13/28	Histolog. nach operat. Ent- fernung	Keine Ver- änderungen. Pat. lebt.	-
hren zen	3/ 9	Histolog. aus Excisionsmater.	Keine Ver- änderungen. Pat. lebt.	o.B.
aten rzen	68/114	Histolog. nach operat. Ent- fernung	Keine Ver- änderungen. Pat. lebt.	-

b) Diskussion:

Man kennt zwei Extreme beim Plasmocytom: 1. Solitäre Plasmocytome,
2. Plasmazellenleukämie.

Die Frage, die oft gestellt wurde, ist, ob diese beiden Fälle Sonderformen sind, oder ob ein fließender Übergang zwischen diesen beiden Extremen besteht. MAGNUS-LEVY erkennt das solitäre Plasmocytom nicht als Frühstadium des generalisierten Prozesses an, APITZ hingegen ist der Ansicht, dass beide wesensgleich sind. Da viele Autoren von völligen Heilungen solitärer Plasmocytome berichten (BEYER, PAUL und POHLE u.a.), wurde das solitäre Plasmocytom auch schon als benignes Plasmocytom bezeichnet. BAYRD und HECK wenden sich gegen diese Meinung anhand der Ergebnisse von TEMMENT, der von 49 solitären Plasmocytomen berichtet, von denen 30 generalisierten. WALDENSTRÖM vertritt die Meinung, dass solitäre Plasmocytome ausserordentlich selten sind. Er glaubt, dass eben meist nur dieser eine Herd besonders leicht nachzuweisen ist, dass aber gewöhnlich im Mark schon eine Plasmazellenvermehrung besteht. Trotzdem, so führt er aus, muss zuerst eine entartete "Urzelle" entstehen. Ob nun am Ort dieser Entstehung sich zuerst ein Primärtumor entwickelt, von dem aus die Streuung erfolgt, oder ob sofort eine Streuung erfolgt, sei noch nicht geklärt.

Trotzdem besteht kein Zweifel, dass die solitären Plasmocytome die beste Prognose besitzen, und dass viele, bei rechtzeitiger Erkennung und entsprechenden therapeutischen Eingriffen, völlig geheilt werden können. Die Frühdiagnose ist damit von ganz ent-

scheidender Bedeutung. Leider ist sie oft sehr schwierig, da gar nicht selten nur lokale Schmerzen auftreten, das elektrophoretische Bild, die BSG und auch das Sternalpunktat kaum Veränderungen zeigen (WUHRMANN, WUNDERLY).

Der Verdacht auf eine Generalisation muss dann erhoben werden, wenn eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark bemerkt wird, wenn eine Osteoporose ungewöhnlich schnell fortschreitet, oder die vorne angegebene "uncharakteristische Symptomengruppe" (Schwächegefühl, Gewichtsverlust, häufige Infekte u.a.) auffällig in Vordergrund tritt (s.Tab.7).

Dass bei uns 2/3 unilokulären Plasmocytomen γ G hetero-Plasmocytome sind, kann als Auffälligkeit betrachtet werden. Die Vermutung, dass diese immunologische Untergruppe, auch in dieser Arbeit immerwieder als Vollbild der "Kahler'schen Krankheit" bezeichnet, durch alle Stadien des Krankheitsverlaufes geht, liegt umso näher, als auch der höchste Anteil an leukämischen Formen von dieser Untergruppe gestellt wird.

12. Der elektrophoretische Befund beim Plasmocytom:

a) Ergebnisse:

Auf Tabelle 26 haben wir eine Übersicht über die Serumeiweißveränderungen an 108 Plasmocytomseren zusammengestellt, wobei die Unterteilung nach den immunologischen Paraproteintypen erfolgte.

Das Gesamteiweiß lag bei den γ G hetero-Plasmocytomen mit 8,64g% und bei den γ G homo-Plasmocytomen mit 8,76 g% über der Norm von 6,0-7,5 g%. Knapp über dieser Grenze lag das γ A-Plasmocy-

tom mit 7,78 g%, wohingegen die Bence-Jones-Plasmocytome mit 5,98 g% im Mittel eben unter der Norm lagen. Die Albuminfraktion war mit Ausnahme der Normalverhältnisse des Bence-Jones-Plasmocytoms, in den restlichen Untergruppen etwa in derselben Grössenordnung mit ca. 15 rel.% gegenüber der Norm verringert. (Vgl. Tabelle 26). Die Globulinfraktion zeigt erwartungsgemäss die grössten Unterschiede. Besonders beachtenswert scheinen hier die Bence-Jones-Plasmocytome zu sein. In den meisten Fällen war hier die α_2 oder γ und die β -Globulinfraktion relativ vermehrt, was sich nur z.T. aus den an der oberen Grenze der Norm befindlichen Mittelwerten ausdrückt. Im Gegensatz dazu fanden sich in allen Fällen eine relative und absolute Verminderung der elektrophoretischen γ -Globulin-Fraktion. Hier ergab sich ein Durchschnittswert von 10,5 rel.%. Bei den γ G hetero-Plasmocytomen ergab sich eine erhebliche Vermehrung der γ -Globuline (37,9 rel.%), wohingegen die β - und α_2 -Globuline noch im Bereich der Norm lagen. Die α_1 -Globuline waren in dieser Untergruppe auf 5 rel.% vermindert.

Normale Durchschnittswerte hatte auch das γ G homo-Plasmocytom. Eine Ausnahme bildeten lediglich die γ -Globuline, die auf 32,4 rel.% erhöht waren.

Das γ A-Plasmocytom ergab auffallend niedrige Werte. So die α_1 -Globuline mit 4,8 rel.% und die α_2 -Globuline mit 8,7 rel.%. Erhöht waren die β -Globuline auf 29,8 rel.%, wohingegen die γ -Globuline mit 17,1 rel.% wieder eher am unteren Ende der Norm zu liegen kamen.

Globulinfraktion							
	Gesamt-EW	Albumin rel. %	α_1 rel. %	α_2 rel. %	β rel. %	γ rel. %	n
Normalwerte:	6,0 - 7,5 g%	47 - 54	5,5-7,5	9 - 13	12,5 - 16	16,5-20	
γ G hetero	8,64	34,6	5,0	9,4	13,1	37,9	58
γ G homo	8,76	37,4	5,9	10,6	13,7	32,4	14
γ A	7,78	39,6	4,8	8,7	29,8	17,1	26
γ BJP	5,98	52,1	6,8	14,5	16,1	10,5	10

Tabelle 26: Durchschnittliche Papier-Elektrophorese-

Werte beim Plasmocytom.

b) Diskussion:

Beim Plasmocytom findet man gewöhnlich eine Hyperproteinämie kombiniert mit einer Paraproteinämie. Die Vermehrung des Eiweisses betrifft das abnorme γ -Globulin; das Serum-Albumin ist niemals erhöht, im Gegenteil sogar meistens erniedrigt.

Unser Maximalwert lag bei 16,3 g% bei einem γ G hetero-Plasmocytom, der Minimalwert von 3,6 g% wurde ebenfalls bei diesem Plasmocytomtyp gefunden. Allerdings lag in diesem Falle gleichzeitig eine starke Nephrose mit allen dazugehörigen Serum- und Urineiweißveränderungen vor.

Die Erhöhung des Gesamteiweisses beruht auf einer Vermehrung einer Globulinfraktion, welche sich in den konventionellen Elektrophoreseverfahren als schmalbasiger M-Gradient zu erkennen gibt.

Eine Ausnahme stellt das Bence-Jones-Plasmocytom dar. Bei diesem Plasmocytom-Typ fehlen meist diese bei der routinemässig durchgeführten Papierelektrophorese charakteristischen M-Gradienten, sowie eine Hyperproteinämie. Damit fehlt ein typischer Befund, der gewöhnlich an ein Plasmocytom denken lässt. Trotzdem besteht aber bei diesem Plasmocytom-Typ eine charakteristische Serum-Eiweissveränderung. SCHEURLIN hat 1965 als erster darauf hingewiesen, dass, was auch unsere Befunde bestätigen, die Konzentration der normalen γ Globulin-Fraktion bei diesem Plasmocytom vermindert ist, und dass in Verbindung dazu eine obligate Bence-Jones-Proteinurie und eine Anämie als Trias die Diagnose ausserordentlich wahrscheinlich macht. Differentialdiagnostisch, vom klinischen Standpunkt aber verhältnismässig leicht abzugrenzen, kommen in Betracht vorzugsweise das Antikörpermangelsyndrom und seltener Carcinome.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass nicht in jedem Fall von Serum-Eiweissveränderungen, die typisch für ein Plasmocytom zu sein scheinen, diese Diagnose gestellt werden kann. In 10-15 % besteht dann kein Plasmocytom, sondern eine andere Krankheit. In diesen Fällen spricht man dann von gutartigen Paraproteinämien (WALDENSTRÖM) oder auch von Begleitparaproteinämien (RIVA). Dabei handelt es sich um Anomalien oder "Atypien" (SCHEURLEN) der Globuline, also jener Eiweissfraktion, die Antikörperfunktion besitzt. Da aber diese γ -Globuline sich im papierelektrophoretischen und im stärkegelelektrophoretischen Bild in keiner Weise von den malignen Paraproteinen unterscheiden, muss sich hier die Differentialdiagnose auf klinische Beobachtung stützen. Beobachtet wurden atypische γ -Globuline vor allem bei Carcinomen, dann bei chronischen Leberkrankheiten und Erkrankungen der Gallenwege, seltener bei chronisch entzündlichen mit Auto- bzw. Antikörperbildung einhergehenden Erkrankungen, (z.B. Colitis ulcerosa) u.a. (SCHEURLEN)1966). Wird also eine Paraproteinämie zufällig entdeckt, ohne dass eine typische klinische Symptomatik besteht, so darf nicht grundsätzlich nur an ein beginnendes Plasmocytom gedacht werden, wenngleich eine ständige Überwachung des Patienten anzuraten ist, da bei einer schnellen Vermehrung dieses Paraproteins doch mit einer malignen Paraproteinämie zu rechnen ist. Trotz dieser Einschränkungen bleibt das Serum-Eiweissbild ein Charakteristikum der besprochenen Plasmocytom-Krankheit. GROSS und BOCK geben eine 87%ige Sicherheit der Diagnose allein aufgrund des Serum-Eiweissbefundes an, und in Kombination mit dem Urin-Eiweissbefund oder dem Sternalpunktat sogar eine Sicherheit von 95 %.

Hinter den schmalbasigen M-Gradienten können sich also sowohl klinisch als auch prognostisch verschiedene Krankheitsbilder verbergen. Es kann angenommen werden, dass diese Proteine jeweils einer einzelnen Plasmazellpopulatin, d.h. einem einzelnen Zellclon entstammen. Darum hat WALDENSTRÖM den Vorschlag gemacht, diese Störungen umfassend als monoclonale γ -Globulin-Vermehrungen zu bezeichnen. Die beispielsweise bei chronischen Entzündungen vorkommenden breitbasigen γ -Globulin-Vermehrungen bezeichnet er dazu im Gegensatz als polyclonal.

Alle Paraproteine werden gewöhnlich als γ -Globuline bezeichnet, obwohl sie elektrophoretisch gelegentlich in der β -Globulin-beziehungsweise α_1 -Globulinfraktion wandern. Die Berechtigung der gemeinsamen Bezeichnung " γ -Globuline" wurde von dem gemeinsamen strukturellen Aufbau dieser Proteine abgeleitet. Die moderne Bezeichnung der Plasmocytom-Untergruppen nach immunoelektrophoretischen Ergebnissen wurde einerseits bevorzugt, weil mit dieser Methode zwischen den einzelnen Paraproteinen am besten differenziert werden kann und andererseits vor allem die Makroglobulinämie abgrenzbar wurde.

Nachdem es also gelungen ist, bei der "Plasmocytom-Krankheit" verschiedene Paraproteine nachzuweisen und dementsprechend - nämlich nach dem vorliegenden Paraproteintyp - eine vom klinischen Labor her bestimmte Nomenklatur eingeführt worden ist, sollte die vorliegende Arbeit die dazu jeweils entstandenen klinischen Äquivalente zur Darstellung bringen.

C. ANHANG

(Kasuistik von 4 im Texte zitierten Fällen)

Fall 1 (Nr. 45, Kr.):

Die 50-jährige Patientin verspürte etwa ein halbes Jahr vor der Klinikaufnahme zunehmende Kreuzschmerzen, die auch in die Oberschenkel ausstrahlten. Unterhalb von L 1 und 2 begann sich ein vollständiges Querschnittssyndrom auszubilden. Durch Laminektomie im Bereich von D 8 - 11 konnte vorübergehend eine Besserung bemerkt werden. Röntgenologisch fanden sich linsengrosse osteolytische Herde im Bereich der Fronto-Occipital-Region, keine Osteoporose, dagegen beginnende Destruktionsherde im Bereich von D 4. Das Blutbild zeigte eine leichte Anämie von 11,8 g% Hb und 3,8 Mill.Ery/mm³. Leukocyten und Thrombocyten lagen im Bereich der Norm.

BSG: 117/130 mm n.W., wobei eine Beschleunigung bereits vor Jahresfrist festgestellt worden sein soll.

Der Urinbefund war normal.

Serum-Eiweiss: Gesamt: 5,8 g%, Alb. 45 rel.%, Glob.: α_1 : 8, α_2 : 14, β : 17, γ : 16 rel.%.
 α_1

Die Hypoproteinämie kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, dass die Patientin mehrere Dekubitalgeschwüre und eine schlecht heilende Operationswunde hatte, durch welche der Eiweissverlust recht erheblich war.

Weder im Serum noch im Urin konnte das Bence-Jones-Protein nachgewiesen werden.

Die Patientin verstarb nach halbjährigem Krankenhausaufenthalt an akutem Kreislaufversagen.

Fall 2 (Nr.96, Ha.):

Die bei der Krankenhausaufnahme 59-jährige Patientin klagte schon seit 3 Jahren über krampfartige Schmerzen im rechten Bein, zunehmendes Schwächegefühl und erhebliche Gewichtsabnahme (15 kg in 6 Monaten). Beim Heben einer Last ein halbes Jahr zuvor habe sie "ein rissartiges Gefühl im Becken" verspürt. Seitdem habe sie Schmerzen links der Wirbelsäule. In zunehmendem Maße seien aber auch Knochenschmerzen in den Rippen, dem Sternum und der Brustwirbelsäule aufgetreten. Röntgenologisch sind diese sowohl als osteolytische Herde wie auch durch eine ungewöhnlich starke Osteoporose erklärt worden (Deckplatteneinbrüche bei den Brustwirbeln 4, 5, 6, 7, 11 und bei LW 3 und 4; zudem eine pathologische Fraktur am medialen Anteil des Darmbeines.)

Es bestand eine erhebliche Anämie (55 % Hb, 2,9 Mill.Ery). Das Knochenmarkspunktat zeigte eine Betonung der Retikulumzellen. Die BSG war auf 24/54 mm n.W. beschleunigt.

Im Urin konnte Eiweiss nachgewiesen werden, jedoch kein Bence-Jones-Protein.

Als Zeichen der Niereninsuffizienz waren Harnstoff (86 mg%), Kreatinin (2,9 mg%), Calcium- (15,7 mg%) und Natrium-Werte (344 mg%) im Serum ebenfalls erhöht.

Serum-Eiweiss: (17.8.60) Gesamt: 7,3 g%; Alb. 58,5 rel.%;

Glob.: α_1 : 6,5; α_2 : 11,0; β : 14,0 und γ : 10,0 rel.%.

Im Gipsbett und unter Behandlung mit Glukokortikoiden, Endoxan, Polybion und Bluttransfusionen besserte sich das Krankheitsbild erheblich. Die Knochenschmerzen liessen nach, die Anämie verschwand, die BSG sank auf 19/36 mm n.W. Eine erhebliche Osteoporose des gesamten Skeletts und zunehmende osteolytische Herde

des Schädels und des Beckens standen dazu im Gegensatz.

Die Retentionswerte normalisierten sich.

Eiweiss: (20.7.62) Gesamt: 6,4 g%; Alb.: 61, Glob.: α_1 : 5,5;
 α_2 : 9,0; β : 12,0; γ : 12,5 rel.%.

Fall 3:

Ein 57-jähriger Mann (Nr.126; Be) kam in die Klinik mit Schmerzen in der linken Schulter, die er schon seit zwei Monaten verspürte. Vorher hatte der Patient weder rheumatische Beschwerden noch fühlte er sich schwach oder abgeschlagen, hatte keine Knochenschmerzen und fühlte sich wohl. Das Excisionsmaterial aus der Schulter entsprach einem Weichteilplasmocytom. Eine Knochenmarksaspiration aus dem Beckenkamm ergab keinen Plasmocytomhalt. Röntgenologisch fand man anfangs osteolytische Herde an der 3. und 7. Rippe rechts, keinerlei Osteoporose. Es bestand eine Anämie mit 9,5 g% Hb und 2,67 Mill.Erythrocyten/mm³. Die BSG war auf 78/118 mm n.W. beschleunigt.

Der Urin zeigte eine deutliche Proteinurie mit Nachweis des Bence-Jones-Proteins. Der Serum-Eiweiss-Befund ergab ein γ G hetero-Plasmocytom.

Schon in weniger als einem halben Jahr zeigte sich bei dem Patienten eine ausgedehnte Generalisation; nun war das gesamte Skelett (Schädel, Thorax, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten) von osteolytischen Herden durchsetzt und die Lendenwirbelsäule praktisch in ihrer Gesamtheit zerstört.

Fall 4: (Nr.23; Es)

War eine Patientin von ebenfalls 57 Jahren, die seit drei Monaten Kreuzschmerzen, Schwäche und Müdigkeit empfand. Die Untersuchung ergab röntgenologisch eine generalisierte Osteoporose, keine Osteolyse, eine pathologische Fraktur des 12.BWK (die Patientin wurde innerhalb eines Vierteljahres um 10 cm kleiner !). Es bestand ebenfalls eine Anämie mit 9,6 g% Hb und 3,03 Mill.Erythrocyten/mm³. Das Serumeiweissbild ergab ein γ G hetero-Plasmocytom. (Papier-Elektrophorese bei der Klinikaufnahme: Gesamt: 11,2 g%; Alb.: 29 rel.%; Glob.: α_1 : 5; α_2 : 12; β : 13 und γ : 41 rel.%). Die BSG war auf 140/145 mm n.W. beschleunigt. Mit Frischblut, Endoxan unter Dekortinschutz stieg das Allgemeinbefinden so gut, dass die Patientin mit einem Stützkorsett völlig beschwerdefrei war. 10 Monate hielt dieser Zustand (ohne jedes Medikament) an. Die BSG ging sogar auf 8/18 mm n.W. zurück und auch das Serum-Eiweissbild hatte sich praktisch normalisiert: Gesamt: 6,5 g%; Alb.: 46 rel.%; Glob.: α_1 : 8; α_2 : 14; β : 15 und γ : 17 rel.%. Dann allerdings kam es zu einer ganz plötzlichen massiven Verschlechterung, an deren Folgen die Patientin dann verstarb.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei 99 Patienten mit Plasmocytom wurden mittels Fragebogen ausgewertet und zu den immunologischen Typen der Paraproteinämie in Beziehung gesetzt. γ G-Plasmocytome waren häufiger als γ A-Plasmocytome. Am seltensten wurden Bence-Jones-Plasmocytome beobachtet.

Im einzelnen konnte festgestellt werden:

a) Anamnestische Angaben:

1. Die Lebenserwartung nach Stellung der Diagnose betrug im Durchschnitt weniger als 1,5 Jahre. Die beste Prognose scheint das Bence-Jones-Plasmocytom zu haben. Männer überleben Frauen im Durchschnitt um etwa 9 Monate.
2. Die Krankheitsdauer vom ersten Symptom bis zur Diagnosenstellung war bei γ G-Plasmocytomen mit heterogener Zusammensetzung am längsten; sie war am kürzesten beim γ A-Plasmocytom. Als erste Symptome wurden "rheumatische" Schmerzen, Schmerzen im Skelettsystem und Abnahme der Leistungsfähigkeit angegeben.
3. Die Krankheitsdauer vom ersten Symptom bis zum Tode betrug durchschnittlich knapp 4 Jahre; die kürzeste Verlaufsdauer sah man beim γ A-Plasmocytom, die längste bei Bence-Jones-Plasmocytomen.
4. Knochenschmerzen wurden bei γ A-Plasmocytomen seltener als bei anderen Plasmocytom-Typen angegeben.

5. Als Begleiterkrankungen wurden chronische Entzündungen gehäuft gefunden.
6. In der Familie Plasmocytomkranker fand sich eine auffallende Häufigkeit von malignen Geschwülsten.

b) Klinische Befunde:

1. In 6 von 94 Fällen wurde eine Milzvergrößerung festgestellt.
2. Röntgenologisch sah man osteolytische Herde am häufigsten am Schädel, den Extremitäten und am Becken; beim γ A-Plasmocytom waren osteolytische Knochenveränderungen seltener als beim γ G-Plasmocytom. In 84 % der Fälle konnten osteolytische Veränderungen in einem oder mehreren Skelettabschnitten nachgewiesen werden.
3. Eine Hypercalciämie wurde nur selten festgestellt. Demgegenüber sah man bei 24 von 59 untersuchten Fällen eine Verminderung des Serum-Calciums. Die Hypocalciämie war bei Bence-Jones-Proteinurie häufiger, was mit einer Bindung von Calcium an das Bence-Jones-Protein zusammenhängen kann.
4. In 7 von 99 Fällen, darunter 6 Fällen von γ G-hetero-Plasmocytom, wurden vorübergehend Plasmazellen im peripheren Blutaussstrich nachgewiesen. Anämien waren beim Bence-Jones-Plasmocytom ausgeprägter.

5. Eine finale Niereninsuffizienz wurde mehrfach beobachtet (27 von 98). Sie war am häufigsten beim Bence-Jones-Plasmocytom (in 6 von 10 Fällen).
6. Bence-Jones-Proteine im Harn wurden in keinem von 10 Fällen von γ G-Plasmocytom mit homogener Paraproteinämie beobachtet.
7. Nur bei knapp der Hälfte der Patienten war die BSG über 100 mm n.W. in der ersten Stunde erhöht; bei 1/4 der Fälle betrug die BSG weniger als 30 mm in der ersten Stunde. Die stärkste Beschleunigung der BSG wurde beim γ A-Plasmocytom, die geringsten Veränderungen beim Bence-Jones-Plasmocytom nachgewiesen. Es scheint eine Beziehung zwischen der Konzentration der Paraproteine und der Höhe der BSG zu bestehen.
8. In 3 Fällen wurde histologisch die Diagnose einer Amyloidose gestellt.
9. Bei 3 von 99 Fällen handelte es sich um solitäre Plasmocytome, die alle vom Typ des γ G-Paraproteins waren.

E. LITERATURVERZEICHNIS

=====

ADAMS, W.S., ALLING, E.L., LAWRENCE, J.S.:

Multiple Myeloma. Its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities.

Amer.J.Med. 6, 141 (1949)

APITZ, K.:

Die Paraproteinosen.

Virch.Arch.path.Anat. 306, 631 (1940)

APITZ, K.:

Die Störungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytomträgern.

Klin.Wschr. 40, 1058 (1940/II)

APITZ, K.:

Die neuen Anschauungen vom Plasmocytom des Knochenmarks, dem sogenannten multiplen Myelom.

Klin.Wschr. 40, 1025 (1940/II)

ASTALDI, G., MAURI, C., WUHRMANN, F., WUNDERLY, C.:

Studies on the relationship between proliferative Activity, cytologic Type, Protein Picture, and Rate of Advancement of Plasmocytoma.

Haematologica 37, 1103 (1953)

BARTELHEIMER, H., MAURER, H.J.:

Die Diagnostik der Geschwulstkrankheiten.

Stuttgart: G. Thieme, 1.Auflage, 1962.

BATTS, M.J.:

Multiple Myeloma. A Review of 40 Cases.

Arch.Surg. 39, 807 (1939)

BAYRD, E.D., HECK, F.J.:

Multiple Myeloma. A Review of 83 proved Cases.

JAMA. 133, 147 (1947)

BENCE-JONES, H.:

On a new substance in the urine of a patient with mollities ossium.

Phil. Trans. Roy. Soc. London 138, 55 (1848)

BERG, G., SCHEIFFARTH, F., SCHRICKER, K.Th., BÖHMER, B.:

Die Beziehungen von Knochenmarksbefund und Bluteiweissbild bei multiplem Myelom und ihre Bedeutung für die Klinik.

Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 325 (1957)

BEYER, G.:

Zur Spontanheilung eines malignen Myeloms.

Zbl. Chir.. 67, 781 (1942)

BOCK, H.E.:

Das Haemomyelogramm. Klin. Wschr. 18, 1565 (1939)

BRASS, G.:

Zur Cytologie und Funktion der Plasma- und Plasmocytomzellen.

Frankfurt. Path. 57, 367 und 481 (1943)

BROWNELL; Zit. bei HEGGLIN, R.:

Differentialdiagnose innerer Krankheiten.

Stuttgart: G. Thieme, 9. Auflage (1963)

CARSON, C.P., ACKERMANN, C.V., MALTBY, F.:

Plasma Cell Myeloma. Am. J. Clin. Path. 25, 849 (1955)

CLINE, M.J., BERLIN, N.J.:

Studies of the Anemia of Multiple Myeloma.

Amer.J.Med. 33, 510 (1962)

COLEY, W.B.:

Multiple Myeloma. Am.J.Surg. 93, 77 (1931)

DAHLIN, D.C.:

Bone Tumors. Springfield (Illinois): Charles C. Thomas 1957

van DOMMELEN, C.K.V.:

Multipel Myeloom. Acad.Proefschr. Amsterdam (1955)

EHRICH, E.E.:

Über das Wesen der Nephrose. Zbl.Path. 89, 354 (1952)

FAHEY, J.L.:

Heterogeneity of Myeloma Proteins.

J.clin.Invest. 42, 111 (1963)

FEINLEIB, A.B., McMAHON, B.:

Duration of Survival in Multipel Myeloma.

J.Nat.Cancer Inst. 24, 1259 (1960)

GESCHICKTER, C.F., COPELAND, M.M.:

Multiple Myeloma. Arch.Surg. 16, 807 (1928)

GODAL, H.Ch.:

So-called Primary-Systemic Amyloidosis Probably Due to

Myelomatosis. Acta med.Scand. CLX, VI (1958)

GROSS, R., BOCK, H.E.:

Erkrankungen der Leukopoese (Leukocytopathien) und des Retiku-

lo-Histiocytären Systems. Klin.Gegenwart 10, 567 (1960)

GUTMAN, A.B., TYPSON, T.C., GUTMAN, E.B.:

Serumcalcium, inorganic Phosphorus and Phosphatase Activity in Hyperparathyreoidism, Paget's Disease, Multiple Myeloma and Neoplastic Disease of the Bones.

Arch.intern.Med. 57, 379 (1936)

HANSEN, E.:

Knochenmarksbefunde bei Dystrophie. Folia Haematol. Leipzig

71, 215 (1952)

HEGGLIN, R.:

Differentialdiagnose innerer Krankheiten.

Stuttgart: G.Thieme. 9.Auflage (1963)

HEILMEYER, L., BEGEMANN, H.:

Blut und Blutkrankheiten. Handbuch Inn.Med.Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1951)

HEILMEYER, L.:

Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer. 2.Auflage (1961)

HEREMANS, J.F.:

Die Immunelektrophorese und ihre klinische Bedeutung.

Erg.Inn.Med.Kinderheilk. N.F.20, 129 (1963)

HEREMANS, J.F., HEREMANS, M.Th.:

Studies on "abnormal" Serum Globulins (M-Components) in Myeloma, Macroglobulinemia and related diseases.

Acta med.Scand.Suppl. 367, 27 (1961)

HITZIG, W.H.: Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline.

Helv.paed.Acta 12, 596 (1957)

HITZIG, W.H., STAUFFER, E.:

Zur immunelektrophoretischen Untersuchung von Paraproteinen.
Schweiz.med.Wschr. 92, 1346 (1962)

HITZIG, W.H.:

Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer. 1.Auflage (1963)

HOPPE, I.D.:

Krankheitsdauer und Überlebenszeit bei Paraproteinämien.
Dissertation. Köln (1966)

KANZOW, U.:

Plasmocytom und Makroglobulinämie. Medizinische 29, 1352 (1959)

KANZOW, U.:

Ist das Plasmocytom eine einheitliche Krankheit?
Verh.8.Kongr.Europ.Ges.Haematol. Wien 1961

KANZOW, U.:

Plasmocytom-Diagnose durch Immunelektrophorese.
Dtsch.med.Wschr. 87, 1979 (1962)

KANZOW, U.:

Behandlung eines Plasmocytoms. Dtsch.med.Wschr.87, 2044(1962)

KAHLER, O.:

Zur Symptomatologie eines multiplen Myeloms. Beobachtungen
von Albuminurie. Prag.med.Wschr. 14, 33 (1889)

KENNY, J.J., MOLONEY, C.J.:

Multiple Myeloma: Diagnosis and Management in a Series of
57 Cases. Ann.intern.Med. 46, 6 (1957)

KENNY, J.J., MOLONEY, W.C.:

Long-term Survival in Multiple Myeloma: Report of Three Cases.
Ann.intern.Med. 45, 5 (1956)

KNEDEL, M., BÖDEFELD, P.:

Über die Beziehungen zwischen Paraproteintyp und cytologischer
Charakteristik bei Plasmocytomen.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. München, 69, 447 (1963)

KAUFMANN, E., STAEMMLER, M.:

Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin: Walter
de Gruyter, 11. und 12.Auflage (1957)

LATOURETTE, H.B., LAMPE, J., HODGES, F.J.:

Organized Clinical Investigation of Cancer.

Tenth Report.Univ.Mich.Med.Bull. 22, 192 (1956)

LAURELL, C.B., HEREMANS, J.F.:

Studies of "abnormal" Serum Globulins (M-Components) in Myeloma,
Macroglobulinemia and related diseases.

Acta med.Scand. Suppl. 367, 101 (1961)

LÖHLEIN, M.:

Eiweisskristalle in den Harnkanälchen bei multiplem Myelom.

Beitr.path.Anat.allg.Path. 69, 295 (1921)

LUDWIG, H.:

Renale Symptomatologie des Plasmazellmyeloms.

Schweiz.med.Wschr. 88, 1082 (1958)

MAGNUS-LEVY, A.:

Multiple Myeloma. Acta med.Scand. 95, 217 (1938)

McINTYRE, W.:

Case of Mollities Ossium and Fragilitas Ossium, Accompanied
with Urine Strongly Charged with Animal Matter.

Med.Chir.Soc.Traty. 33, 211 (1850)

MARTIN, J.R., JOHNSON, L.:

Multiple Myelomatosis. A Review Based on 68 Patients.

Canad.med.Ass.J. 76, 605 (1957)

MÄRKI, H.H., WUHRMANN, F.:

Rudimentäre Paraproteinämie.

Schweiz.med.Wschr. 93, 1381 (1963)

MÄRKI, H.H., WUHRMANN, F.:

Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämien.

Klin.Wschr. 43, 85 (1965)

MEIJA, G.D.:

Das Plasmocytom mit besonderer Berücksichtigung der Fälle
mit Hyperlipidämie. Dissertation, Tübingen 1963.

MacMAHON, B., CLARK, D.W.:

The Incidence of Multiple Myeloma.

J.Chron.Dis. 4, 508 (1956)

NADEAU, L.A., MAGALINI, S.J., STEFANINI, M.:

Familial Multiple Myeloma.

A.M.A.Arch.Path. 61, 101 (1956)

NONNENBRUCH, W.:

Das extrarenale Nierensyndrom.

Dtsch.Arch.klin.Med. 189, 56 (1956)

OSSERMANN, E.F., LAWLOR, D.P.:

Abnormal Serum and Urine Proteins in 35 Cases of Multiple Myeloma, as Studied by Filter Electrophoretics.

Amer.J.Med. 18, 402 (1955)

OSSERMANN, E.F.:

Plasma-Cell Myeloma. II. Clinical Aspects.

New Engl. J.Med. 261, 952 (1959)

PAUL, L.W., POHLE, E.A.:

Solitary Myeloma of Bone; A Review of Roentgenologic Features with Report of 4 Additional Cases.

Radiology 35, 651 (1940)

PUTNAM, F.W.:

Aberation of protein metabolism in multiple myeloma. Interrelationship of abnormal Serum globulins and Bence-Jones-proteins.

Physiol.Rev. 37, 512 (1957)

PUTNAM, F.W.:

Abnormal human serum globulins. Science 122, 275 (1955)

PUTNAM, F.W.:

Plasma-cell myeloma and macroglobulinemia.

New Engl.J.Med. 261, 902 (1959)

RANDERATH, E.:

Morphologische Befunde zur Frage der Paraproteinämie bzw.

Paraproteinose. Dtsch.med.Wschr. 43, 58 (1948)

RIVA, G.:

Das Serumweißbild. Bern, Stuttgart: H. Huber, 2. Auflage (1960)

RIVA, G.:

Idiopathische- und Begleitparaproteinämien.

Helv.med.Acta 31, 285 (1964)

ROHR, K.:

Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: G.Thieme, 2.Auflage (1960)

ROULET, D.L.A., SPENGLER, G.A., GENGLER, A., BÜTLER, R., RICCI, G.,

RIVA, G., HÄSSIG, G.:

Antigenanalytische Untersuchungen an Proteinen.

Helv.med.Acta 28, 1 (1961)

SANDKÜHLER, St.:

Zur Klinik der Plasmocytomniere. Dtsch.Arch.klin.Med. 193, 434

(1948)

SANDKÜHLER, St.:

Das heutige Bild des Plasmocytoms.

Dtsch.med.Wschr. 76, 168 (1951)

SAPHIR, O.:

Spezielle Pathologie für die Klinische und pathologische Praxis.

Stuttgart: G.Thieme, 2. Auflage (1960)

SARRE, H.:

Nierenkrankheiten. Stuttgart: G.Thieme, (1959)

SCHEURLLEN, P.G.:

Untersuchungen über die heterogene Zusammensetzung von Plasmocytom- γ -Globulinen. Z.Naturforsch. 17 b, 598 (1962)

SCHEURLLEN, P.G.:

Heterogenität des Plasmocytom- γ -Globulins.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 68, 520 (1962)

SCHEURLLEN, P.G.:

Immunologische Untersuchungen an heterogen zusammengesetzten
Plasmocytom- γ -Globulinen.

Klin.Wschr. 41, 723 (1963)

SCHEURLLEN, P.G.:

Nachweis der Plasmocytom- γ -Globuline und ihrer Individual-
spezifität mit der Stärkegelelektrophorese.

Klin.Wschr. 42, 1060 (1964)

SCHEURLLEN, P.G., TISCHENDORF, F.W., TISCHENDORF, M.M., BAAKE, M.:

Untersuchungen über die Heterogenität des γ 1A-Plasmocytom-
Globulins. Klin.Wschr. 42, 935 (1964)

SCHEURLLEN, P.G.:

Serumeiweissbefunde beim Bence-Jones-Plasmocytom.

Dtsch.med.Wschr. 40, 1755 (1965)

SCHEURLLEN, P.G.:

Klinik und Diagnose des Bence-Jones-Plasmocytoms.

Dtsch.med.Wschr. 32, 1389 (1965)

SCHEURLLEN, P.G.:

Gutartige Paraproteinämien.

Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 16, 68 (1966)

SCHMUZIGER, P., FLURY, R.:

Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim mul-
tiplen Myelom. Schweiz.med.Wschr. 36, 1085 (1962)

SHAPIRO, H., WATSON, R.J.:

Splenic Aspiration in Multiple Myeloma. Blood 8, 755 (1953)

SELIGMAN,M., DANON,F., HURIEZ,D.:

Méthodes immunologique de détection de "Paraproteines" Sériques
humaines. Ann.Biol.Clin. 21, 67 (1963)

SNAPPER,I., TURNER,L., MOSKOWITZ,H.L.:

Multiple Myeloma. New York: Grune and Stratton, 1953

STUDY COMMITTEE of the MIDWEST COOPERATIVE CHEMOTHERAPY GROUP

(BEST,W.R., PISCIOTTA,A.V.,DONELLY,W.J.,FOWLER,W.M.,LINMAN,J.W.,
SCHWARTZ,S.O., LOUIS,J.): Multiple Myeloma. General Aspects of
Diagnosis, Course and Survival. JAMA.188, 123 (1964)

TANNHAUSER,S.J., KRAUSS,E.:

Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose)
bei Bence-Jones'scher Albuminurie mit Nierenschwund. (Kleine, weisse,
glatte Niere). Dtsch.Arch.Klin.Med. 133, 183 (1949)

TEMMENT,W.:

Plasmocytoma of Bone. Brit.J.Surg. 32, 471 (1945)

WALDENSTRÖM,J.:

Clinical Diagnosis and Biochemical Findings in Material of
296 Sera with M-type, Narrow, γ -Globulins.
Acta med.Scand. Suppl. 367, 110 (1961)

WALDENSTRÖM,J.:

Die Makroglobulinämie. Erg.Inn.Med.Kinderheilk.N.F.9, 586 (1958)

WALDENSTRÖM,J.:

Monoclonal and Polyclonal Gammopathies and biological System
of Gamma Globulins. Progr.Allergy 6, 320 (1962)

WALDENSTRÖM, J.:

Hypergammaglobulinemia as a clinical haematological problem:
A study in the gammopathies.

Progr.Haematol.2, 266 (1962)

WALDENSTRÖM, J.:

The Occurence of Benign, Essential Monoclonal (M-type),
Non-monomolecular Hyperglobulinemia and its Differential
Diagnosis. Acta med.Scand. 176, 345 (1964)

WALDENSTRÖM, J.:

Die Myelomkrankheit. Vorkommen und Verlauf in einer Stadt-
bevölkerung. Med.Klin. 59, 413 (1964)

WALLGREN, A.:

Untersuchungen über die Myelomkrankheit.

Uppsala Lakaref.Forh. 25, 113 (1920)

WATSON, J.:

Zit.bei ADAMS, W.S., ALLING, E.L., LAWRENCE, J.A.: Multiple Myeloma.
Amer.J.Med. 6, 141 (1949)

WUHRMANN, F., WUNDERLY, CH.:

Die Bluteiweisskörper des Menschen.

Basel, Stuttgart: B.Schwabe, 3.Auflage (1957)

WUHRMANN, F., MÄRKI, J.R.:

Dysproteinämien und Paraproteinämien.

Basel, Stuttgart: B.Schwabe (1963)

ZOLLINGER, H.U.:

Die interstitielle Nephritis.

Basel, New York: S.Karger (1945)

Zum Schluss möchte ich meinen herzlichen Dank
Herrn Dozent Dr. P. G. Scheurlen für die Über-
lassung des Themas sowie für die Überlassung der
Ergebnisse der eiweissanalytischen Untersuchungen
der Plasmocytom-Seren und für seine Anregungen
während der Arbeit aussprechen.

Lebenslauf:

Am 19. Februar 1941 wurde ich, Rolf Günter Daum, als Sohn des Kaufmannes Otto Daum und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Lächler in Stuttgart geboren.

1947 trat ich in Stuttgart-Zuffenhausen in die Grundschule ein. Nach dem Umzug meiner Eltern nach Stuttgart-Ost 1949, beendigte ich in der dortigen Volksschule Ostheim 1951 meine Grundschulausbildung und trat im gleichen Jahr in das Zeppelin-Gymnasium Stuttgart ein, wo ich 1960 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1960 begann ich dann an der Universität Tübingen das Medizinstudium, wo ich ständig immatrikuliert war, bis ich am 26. Juli 1966 das medizinische Staatsexamen bestand.



